

ОНКОЛОГИЯ ONCOLOGY

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЖЕЛУДКА

Архипова А.А.¹,
Анищенко В.В.²

¹ ГБУЗ НСО «Городская
клиническая больница № 2»
(630051, г. Новосибирск,
ул. Ползунова, 21, Россия);
² ФГБОУ ВО «Новосибирский
государственный медицинский
университет» Минздрава РФ
(630091, г. Новосибирск,
ул. Красный проспект, 52, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Архипова Анна Александровна,
e-mail: ierusalimova@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В обзор включены 70 статей, большая часть из которых опубликована в последние 5 лет.

Цель обзора: изучить современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка. В России в 2018 г. летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составила 47,4%. Лидеры внутри просветной эндоскопии – специалисты из Японии, где более 60% рака желудка выявляется на ранней стадии, рекомендуют для рутинной диагностики использовать усовершенствованное эндоскопическое оборудование, которое даёт возможность увеличивать изображение, проводить осмотр капилляров слизистой оболочки, производить серию фотографий. Для повышения точности использовать искусственный интеллект. Гастроскопия с помощью искусственного интеллекта компенсирует ошибки и ограниченные возможности людей, обеспечивает большую точность. Однако данная технология является дорогостоящей, а сама эзофагогастродуоденоскопия является инвазивным методом и может быть использована только в клинических условиях. У пациентов с определяемым поражением необходимо произвести биопсию, при заборе материала важно получить достаточное количество ткани, однако многие пациенты принимают антикоагулянтные препараты по этой причине, забор большого количества фрагментов может привести к кровотечению. Учитывая ограничения эзофагогастродуоденоскопии с биопсией, и тот факт, что на долю рака желудка, выявленного на I стадии в 2018 году в России, пришлось 12,4% поиск эффективных инструментов диагностики по-прежнему актуален. МикроРНК уже более 10 лет находятся на «арене исследования рака» и рассматриваются как биомаркеры, которые могут помочь в разделении пациентов с нормой, дисплазией и раком. МикроРНК регулирует все процессы жизнедеятельности клетки, к тому же они стабильны и легко извлекаются из различных биологических материалов, включая ткани, кровь, кал, слюну, асцитическую жидкость и даже парафиновые блоки. И хотя МикроРНК только входят в клиническую практику, полученные результаты обнадеживают.

Ключевые слова: биомаркеры, рак, факторы риска, диагностика, МикроРНК.

Для цитирования: Архипова А.А., Анищенко В.В. Современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6 (3): 113–125. doi: 10.29413/ABS. 2021-6.3.12

Статья поступила: 28.09.2020

Статья принята: 31.05.2021

Статья опубликована: 13.08.2021

MODERN POSSIBILITIES AND PROSPECTS OF EARLY DIAGNOSIS OF STOMACH CANCER

Arkhipova A.A.¹,
Anischenko V.V.²

¹ Differential diagnosis of gastric ulcers and modern possibilities of early cancer detection State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «City Clinical Hospital No. 2» (Polzunova Str. 21, 630051, Novosibirsk, Russian Federation)

² FSBEI of Higher Education «Novosibirsk State Medical University (NSMU) of the Ministry of Health of the Russian Federation (Krasny Prospect 52, 630091, Novosibirsk, Russian Federation).

Corresponding author:
Anna A. Arkhipova,
e-mail: ierusalimova@gmail.com

ABSTRACT

The review includes 70 articles, most of which have been published for the last 5 years.

The aim of the review: explore the modern possibilities and prospects of early diagnosis of stomach cancer. In 2018 in Russia, the mortality rate within one year after the diagnosis was 47.4%. Leading experts in luminal endoscopy from Japan, where more than 60% cases of stomach cancer are detected at an early stage, recommend using advanced endoscopic equipment for routine diagnostics, which allows enlarging the image, examining the capillaries of the mucosa and taking series of pictures. Artificial intelligence improves accuracy. Gastroscopic study with artificial intelligence compensates errors and limited capabilities of people, and provides greater accuracy. However, this technology is expensive, and esophagogastroduodenoscopy itself is an invasive method and can be used only in a clinical setting. In patients with a detectable lesion, a biopsy should be performed. It is important to obtain a sufficient amount of tissue when collecting material, however, many patients take anticoagulants, and thus sampling of numerous fragments can lead to bleeding. Given the limitations of esophagogastroduodenoscopy with biopsy and the fact that only 12.4% cases of stomach cancer in 2018 in Russia identified on the stage I, the searching of effective diagnostic tools is still relevant. MicroRNAs have been in the «cancer research arena» for over 10 years and are considered biomarkers that can help to differentiate between the patients with normal range, dysplasia and those with cancer. MicroRNA regulates all vital processes of a cell, moreover, they are stable and easily extracted from various biological materials, including tissues, blood, feces, saliva, ascitic fluid and even paraffin blocks. And although microRNAs are only entering clinical practice, the results obtained are encouraging

Key words: biomarkers, stomach ulcer, cancer, risk factors, diagnostics, microRNA.

For citation: Arkhipova A.A., Anischenko V.V. Modern possibilities and prospects of early diagnosis of stomach cancer. *Acta biomedica scientifica*. 2021; 6(3): 113-125. doi: 10.29413/ABS.2021-6.3.12

Received: 28.09.2020
Accepted: 31.05.2021
Published: 13.08.2021

ЦЕЛЬ ОБЗОРА

Изучить современные возможности и перспективы ранней диагностики рака желудка.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Рак желудка в России выявляется на IV стадии 38,9%, а летальность на первом году жизни с момента установления диагноза составила 47,4%. Неудовлетворительные результаты диагностики и лечения связывают с отсутствием организованной программы скрининга и бессимптомным течением ранних форм рака желудка [1, 2].

Длительно существующий хронический гастрит приводит к потере желёз и развитию «экологического» атрофического гастрита. Вначале в переходной зоне между антральным отделом и телом (угол желудка) в области малой кривизны возникают множественные очаги, а с течением времени поражается весь орган, при этом слизистая оболочка тела желудка остаётся относительно сохранной. Потеря специализированных клеток оказывает значительное влияние на функцию желудка, часто развивается гипохлоргирия. Повышение pH желудочного сока влияет на всасывание питательных веществ (таких как железо) и оказывает значительное влияние на микробиом желудка [3]. Ключевым фактором риска хронического воспаления является высвобождение большого количества активных форм кислорода и оксид азота, это связано с повреждением ДНК, увеличением частоты мутаций. Hussain SP, Harris CC, 2007 показали, что активные формы кислорода и азота, выделяемые воспалительными и эпителиальными клетками, могут вызывать окислительное и нитратное повреждение ДНК, включая производство 8-Охо-7,8-dihydro-2' – deoxyguanosine (8-oxodG), известного мутагена и 8-nitroguanine (8-NO2G) [4]. Последний образуется inducible nitric oxide synthase (iNOS). Экспрессия генов iNOS регулируется путями Nuclear factor kappa B (NF-κB) и signal transducer and activator of transcription STAT [5]. Эти изменения могут приводить к мутациям ДНК, что способствует клеточным изменениям и канцерогенезу.

Helicobacter pylori является основной причиной хронического гастрита. При этом одним из наиболее важных патогенных факторов являются штаммы, положительные по cytotoxin associated gene A (CagA). Бактериальный белок CagA взаимодействует с рядом эпителиальных белков хозяина, включая apoptosis-stimulating of p53 protein 2 (ASPP2), RUNX family transcription factor 3 (RUNX3), phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K), src homology region 2 domain-containing phosphatase-2 (SHP-2) и E-кадгерин, что приводит к деградации и инактивации p53 и RUNX3, нарушению регуляции путей phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), Ras/extracellular-regulated kinase (ERK) и Wnt [6]. Было показано, что CagA изменяет паттерны метилирования ДНК, дополнительно нарушая регуляцию паттернов экспрессии нормальных эпителиальных генов. [7].

Согласно литературным данным, точные механизмы неопластической трансформации пока не установлены, вероятно, необходимо сочетание нескольких факторов: CagA-позитивный штамм *Helicobacter pylori*, генетическая предрасположенность, диета, образ жизни [8].

ВЫБОР ЛИТЕРАТУРЫ

Перед написанием обзора литературы был выполнен поиск среди уже существующих обзоров на исследуемую тему через поисковые запросы Google. Найденные публикации за последние 10 лет фокусируются на раке желудка. Следующим этапом был проведён библиографический поиск в eLIBRARY. RU, PubMed, ГПНТБ СО РАН (Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Государственная публичная научно-техническая библиотека Сибирского отделения Российской академии наук) с использованием ключевых слов «ранний рак», «осложнения язвенной болезни», «факторы риска», «рак желудка», «диагностика», биомаркеры, «МикроРНК». Критерии отбора включали публикации на русском и английском языках. Мы включали исследования касающиеся рисков развития осложнений язвы желудка, факторов риска развития рака желудка, диагностику, дифференциальную диагностику между доброкачественными поражениями и раком. Главным образом мы сосредоточились на доступных метаанализах, обзорах литературы, исследованиях случай-контроль.

ФАКТОРЫ РИСКА

Недостаточное потребление в пищу некрахмалистых овощей и фруктов. В Корее было показано снижение риска развития рака желудка при добавлении в диету лука и чеснока на 46% [9]. *Helicobacter pylori* вызывает интенсивную воспалительную реакцию, которая приводит к повреждению ДНК в результате производства активных форм кислорода и оксид азота. Овощи и фрукты содержат антиоксиданты: каротиноиды, витамин С, витамин Е и фенолы, предположительно, эти вещества удаляют мутагенные свободные радикалы и способствуют детоксикации. Поэтому потребление овощной и фруктовой может противодействовать повреждению ДНК, а экстракт чеснока при регулярном употреблении обладает антимикробным действием на инфекцию *Helicobacter pylori* [10, 11, 12].

В то же время растительные продукты являются главным источником поступления в организм нитратов и нитритов, если до 60-х годов прошлого века основной опасностью при использовании нитратов в качестве удобрений была метгемоглобинемия, то на сегодняшний день больше беспокоит их канцерогенный эффект. Нитраты всасываются в желудке, большая часть метаболизируется микрофлорой желудочно-кишечного тракта и в зависимости pH среды, и питательных веществ могут образовываться нитриты, гидроксилламин, аммиак, оксиды азота. После всасывания нитраты секретируются слюнными железами и уже в слюне превращаются в нитриты. Попадая в желудок,

нитриты способны взаимодействовать с аминами, амидами, и это может привести к синтезу высокотоксичных соединений нитрозаминов [13].

К экзогенным факторам риска развития рака желудка также относятся курение и употребление алкоголя. Риск коррелирует с частотой и продолжительностью курения сигарет. Почти в 5 раз увеличивается вероятность развития заболевания у людей, которые курят более 20 сигарет в день в течение 40 лет и уменьшается при увеличении времени после прекращения курения ($P < 0,01$). А спустя 10 лет с момента отказа от курения, риск заболеть раком желудка одинаков как в группе курильщиков, так и в группе не курящих [14, 15].

Что касается алкоголя, то связь между его употреблением и развитием рака желудка является биологически вероятной. Алкоголь стимулирует секрецию желудочного сока и моторику желудка. Кроме того, в пиве суммарное содержание нитрозоаминов может достигать 12 мкг/л. Употребление крепких спиртных напитков вызывает повреждение слизистой оболочки с одновременным нарушением кровотока в сосудах желудка, снижением образования слизи, повышение активности противовоспалительных цитокинов. Почти в 5 раз увеличивается вероятность развития рака у людей, которые курят более 20 сигарет в день и употребляют алкоголь более двух раз в течение недели [14, 16].

Из пищевых предпочтений избыточное потребление соли считается фактором риска развития рака желудка и увеличения количества летальных исходов при язвенных поражениях желудка [17, 18]. И хотя проведённые исследования демонстрируют неоднозначные результаты. Предполагается, что избыточное потребление поваренной соли приводит к воспалению, дегенеративным изменениям и изъязвлению слизистой оболочки желудка. А также избыточное употребление солёной пищи ассоциировано с увеличением инфицированности *Helicobacter pylori* [19, 20].

Helicobacter pylori классифицирована Международным агентством по исследованию рака (МАИР) и подразделением Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), как канцероген I класса [21]. *Helicobacter pylori* является основной причиной хронического гастрита, причём особый интерес представляют штаммы положительные по гену A (*CagA*), у инфицированных пациентов развивается более выраженное воспаление с изъязвлением желудка [22]. Хронический гастрит способствует канцерогенезу через каскад Корреа: атрофические изменения слизистой оболочки желудка, кишечная метаплазия и дисплазия. Локализация язвы в желудке, как правило, соответствует расположению атрофии функционального слоя [23].

В то же время, одной инфекции недостаточно для запуска канцерогенеза, так как из 100% инфицированных *Helicobacter pylori* только в 1% развивается аденокарцинома. Процент выявленных случаев рака желудка увеличивается с возрастом, достигая пика в интервале от 50 до 70 лет. Рак желудка в России от-

носится к заболеваниям, формирующим основной объём контингента больных со злокачественными новообразованиями, причём 35,9% – это пациенты трудоспособного возраста. Большинство смертей регистрируется в возрастной группе 55–75 лет, в России в 2018 г. летальность на первом году жизни с момента установления диагноза рак желудка составила 47,4%. Распространённость рака желудка в пожилом возрасте, исследователи связывают с накоплением соматических мутаций [24]. Увеличение продолжительности жизни означает, что риск развития рака также возрастает. По прогнозам, смертность от рака во всём мире будет продолжать расти, и в 2030 году достигнет 12 миллионов смертей [25].

Дальнейшие исследования, направленные на выявления факторов риска развития рака желудка, привели к выводу, что реакция на *Helicobacter pylori* и последующий характер воспаления зависит от генотипа пациента. Среди всех полиморфизмов наиболее полно исследовались варианты про- и противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-8 (IL-8) и интерлейкин-10 (IL-10) и фактор некроза опухоли (TNF- α). Ген, кодирующий TNF- α , находится в области гена III антигена лейкоцитов (HLA) хромосомы 6, между HLA-B и HLA-DR. TNF- α вырабатывается мононуклеарными макрофагами, Т-клетками и тучными клетками. В норме TNF- α регулирует иммунологические и метаболические функции организма, играет важную роль в защите хозяина от инфекционных заболеваний, однако, избыточная продукция может привести к выраженному воспалительному ответу, который способен влиять на развитие рака [26]. Так, в Китае в 2016 г. было проведено исследование в него включили 47 семей, у членов которых был выявлен рак желудка. В результате исследования установлено, что генотипы AA и GA ассоциированы с риском развития рака желудка [27].

Семейство генов IL-1 расположено на хромосоме 2q13–14, кодирует белки: IL-1 α , IL-1 β и их природный ингибитор IL-1RN. Интерлейкин-1 β (IL-1 β) – цитокин с молекулярной массой 17,5 кДа, продуцируется моноцитами и тканевыми макрофагами. Гиперпродукция IL-1 β ингибирует секрецию соляной кислоты, способствует адгезии и колонизации *Helicobacter pylori* в слизистой оболочке, что приводит к потере желёз и к развитию атрофического гастрита. Несколько полиморфизмов IL-1 β связаны с риском рака желудка. Метаанализ проведённый 2017 году группой китайских исследователей показал, что генотип IL-1B-31TT часто встречается у пациентов инфицированных *Helicobacter pylori*, а полиморфизм гена IL-1B-511-C/T ассоциирован с язвенной болезнью и раком желудка [28].

Ген IL-8 расположен в регионе 13q-21q 4-й хромосомы. Однонуклеотидный полиморфизм TA в – 251 (T-251A, rs4073) области промотора связан с увеличением продукции IL-8. Инфекция *Helicobacter pylori* стимулирует экспрессию гена IL-8 и повышает уровень одноимённого цитокина в эпителиальных клетках же-

лудка. IL-8 усиливает пролиферацию, миграцию клеток, действует, как хемоаттрактант для «проопухлевых» нейтрофилов, которые создают микроокружение и способствуют канцерогенезу. Ramis I. В с соавторами полагает, что генотипы AA и TA в –251 IL8 связаны с риском развития язвенной болезни, атрофического гастрита и рака желудка у пациентов с *Helicobacter pylori* [29, 30].

IL-10 представляет собой многофункциональный противовоспалительный цитокин, который подавляет клеточно-опосредованный иммунный ответ и цитотоксические воспалительные реакции. Ген, кодирующий IL-10, расположен на хромосоме 1 в регионе 31q-32q. Сообщалось о двух одиночных нуклеотидных полиморфизмах: rs1800871 (-819C>T) и rs1800872 (-592C>A), в области промотора гена IL-10, которые связаны с низкой продукцией одноимённого цитокина. Низкая продукция IL-10 сопряжена с увеличением интенсивности воспаления слизистой оболочки желудка и повышенным риском развития рака у пациентов, инфицированных *Helicobacter pylori* [31, 32, 33].

Известно, что язвенные формы раннего рака желудка протекают более агрессивно, нежели приподнятые [34]. А ранняя диагностика рака желудка улучшает прогноз и 5-летнюю выживаемость до 90% [35]. В связи с этим необходимо знать, что с увеличением размера язвенного дефекта увеличивается вероятность того, что это поражение является раком, так у больных с язвами 3,0 см и больше частота выявления рака достигла 37,8%. Следовательно, необходимо иметь четкое представление о предраковых и неопластических поражениях желудка на уровне визуальной оценки при эндоскопическом осмотре, при морфологическом исследовании и анализе молекулярного профиля.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ

Во многих странах рак желудка при гастроскопии диагностируется, как правило, на поздних стадиях. На долю рака желудка I стадии в 2018 году в России пришлось 12,4% [24]. Лидеры гибкой внутри просветной эндоскопии – специалисты из Японии, где более 60% рака желудка выявляется на ранней стадии, рекомендуют для рутинной диагностики использовать усовершенствованное эндоскопическое оборудование, которое даёт возможность увеличивать изображение и проводить осмотр капилляров слизистой оболочки желудка в режиме узкого спектра. Обязательна подготовка желудка к исследованию, которая позволяет удалить пенную слизь с поверхности слизистой оболочки. С этой целью за тридцать минут до процедуры пациенты принимают смесь воды с муколитическими препаратами и пеногасителями. Для решения проблемы «слепых зон» во время самой гастроскопии просвет желудка в достаточной мере раздувают путём инсuffляции воздуха, остатки пенной слизи смывают путём подачи воды через инструментальный канал, а также производят серию фотографий. Всего в серию входит 22 эндоскопических фотографии – это мини-

мальный требуемый стандарт. При осмотре самой слизистой оболочки желудка необходимо определить наличия факторов риска развития рака, таких как гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori*, атрофический гастрит и кишечная метаплазия. Обращают внимания на видимые сосуды, сглаженность складок, диффузную гиперемию, отёк, зернистость. Обнаруженные при эндоскопии поражения разделяют на три типа: гастрито-подобные (0-IIa, 0-IIb, 0-IIc), язвенные (0-III) и полипоидные (0-I) [36]. При дифференциальной диагностике между доброкачественным и злокачественным поражением оценивают есть ли в области поражения гиперемия, её симметричность, обязательно отмечают наличие спонтанной кровоточивости, измеряют размеры поражения и указывают какова поверхность неоплазии. С целью повышения информативности эндоскопического исследования используют метод узкоспектральной визуализации, которая позволяет оценить структуру поверхности слизистой оболочки в области и вокруг поражения, рассмотреть микросудистый рисунок, и определить границу неоплазии [37]. А также активно интегрируется в эндоскопию искусственный интеллект. Гастроскопия с помощью искусственного интеллекта основана на компьютерных алгоритмах, которые работают как человеческий мозг. основополагающим принципом этой технологии является «машинное обучение», которое выступает как общий термин для обучения компьютерных алгоритмов распознаванию закономерностей в данных. Он компенсирует ошибки и ограниченные возможности людей, обеспечивает большую точность. Искусственный интеллект обладает потенциалом для улучшения качества исследований, уже сегодня его используют для прогнозирования наличия инфекции *Helicobacter pylori*, для проведения дифференциальной диагностики между доброкачественными поражениями и ранним раком, для оценки глубины инвазии [38].

У пациентов с определяемым поражением производят биопсию, её выполняют прицельно, также важно получить достаточное количество ткани. Для этого используют: щипцы с гигантскими браншами, резекцию слизистой, а для более точного прицеливания: хромоскопию, узкоспектральную визуализацию, ультрасонографию. Немаловажно количество фрагментов, в ранних исследованиях рекомендовалось 6–10 фрагментов [39], однако многие пациенты принимают антиагрегантные или антикоагулянтные препараты для профилактики, или лечения сердечно-сосудистых заболеваний, по этой причине, забор большого количества фрагментов при биопсии может привести к кровотечению [40].

Еще важно отмечать стадией язвенного процесса так как прослеживается связь с морфологической характеристикой при раннем раке желудка. Недифференцированный тип наиболее часто встречался в рубце 60,2% [34]. Морфологически большинство ранних раков желудка – это дифференцированные аденокарциномы. Преимущественно неоплазии тубу-

лярного типа (93%), реже папиллярного. Муцинозная аденокарцинома встречается в 1% от всех ранних раков желудка. Перстневидноклеточный рак и низкодифференцированная аденокарцинома составляют 5% и 30% случаев, и обычно это углублённый или язвенные типы (II с или III) [41].

На фоне рака кишечного типа в желудке, как правило, присутствуют: атрофический гастрит, кишечная метаплазия и дисплазия. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет дисплазию эпителия слизистой оболочки желудка по трём признакам – это клеточная атипия, нарушение дифференцировки клеток, структурные аномалии. В зависимости от тяжести морфологических изменений производят разделение на дисплазию низкой степени (low-grade) и дисплазию высокой степени (high-grade). Дисплазия высокой степени более чем в 75% прогрессирует в рак [42]. Одной из главных задач, которая стоит перед современным специалистом гистологом, проведение дифференциальной диагностики между дисплазией высокой степени и ранним раком. Задача осложняется ещё и тем, что существуют различия в интерпретации неопластических поражений желудка европейскими и японскими патологоанатомами. А существующие публикации в большинстве своём посвящены раку желудка [43].

Однако есть сообщения о том, что с помощью иммуногистохимического исследования, возможно проводить дифференциальную диагностику. Так уровень экспрессии транскрипционного фактора белка p53 повышается при нарушении дифференцировки эпителия, вместе с антиапоптотическим белком bcl-2 может обнаруживаться в периульцерозной области, детерминируя процессы апоптоза и одновременно с высоким индексом пролиферации Ki-67 приводят к нарушению процессов обновления и дифференцировки клеток эпителия слизистой оболочки желудка в околоязвенной зоне.

Среди биологических маркеров, тестируемых в качестве вероятных предикторов рака желудка, рассматривают ген p53, который является геном-супрессором и регулирует клеточный цикл. Инфекция *Helicobacter pylori* участвует в мутагенезе p53 у пациентов с кишечной метаплазией и дисплазией. Ген p53 активируется при повреждении ДНК. Это приводит к остановке клеточного цикла в G1-фазе и восстановлению повреждённой ДНК, или апоптозу клетки. Если ген p53 повреждён, он может позволить клетке перейти от нормального к неконтролируемому росту, что приводит к онкогенезу. Белок p53 дикого типа имеет очень короткий период полураспада, около 5–20 минут, и не накапливается внутри клеток. Однако повреждённый ген p53 может вызвать выработку белка с длительным периодом полураспада, который остаётся в клетке в течение продолжительного времени.

В исследовании M Fassan et al, 2014 продемонстрировал релевантную роль TP53 в прогрессировании до инвазивного фенотипа [44]. В 6 из 9 поражений, где рак желудка сосуществовал с неоплазией высо-

кой степени был мутирован ген-онкосупрессор TP53, и сверхэкспрессия TP53 увеличивалась по мере прогрессирования предракового поражения в независимом наборе из 75 образцов биопсии. 8 из 9 мутантных случаев TP53 показали сильную ядерную иммунореакцию p53. Интересно, что p53-отрицательный образец представлял собой мутацию R196stop, которая также предполагает одновременную потерю комплементарного аллеля.

Имеющиеся данные указывают на вовлечение дисрегуляции p53 в гастроинтестинальный канцерогенез кишечника и подтверждают клиническое использование иммуногистохимической оценки p53 в качестве суррогата соматической мутации TP53 в случаях неоплазии высокой степени для выявления склонных к раку случаев дисплазии желудка, которые требуют более тщательного наблюдения или агрессивной терапии. Известный факт, что не все случаи мутации TP53 являются p53 иммуногистохимически положительными из-за недостаточной экспрессии мутированного белка и потери нормального аллеля, поэтому предполагается сначала выполнение иммуногистохимического окрашивания и в случае получения отрицательного результата, проверка мутационного статуса TP53 в клинических условиях.

Другим маркером, участвующим в прогрессировании рака, считают антиген Ki-67. Клетки экспрессируют Ki-67 во время фаз G1, S, G2 и M. Экспрессия Ki-67 увеличивается во многих опухолях. Считается, что индекс пролиферации Ki-67 повышается на всех этапах гастроинтестинального канцерогенеза, включая промежуточные стадии: кишечную метаплазию и дисплазию [45].

Однако, несмотря на растущее понимание генетических и эпигенетических событий, предшествующих раку желудка, до сих пор отсутствуют неинвазивные методы и надёжные биомаркеры для ранней его идентификации. С продолжающейся технической революцией есть надежда найти подходящий способ решить эту задачу. Некодирующие РНК и, в частности, микроРНК, уже более 10 лет находятся на «арене исследования рака» и рассматриваются как биомаркеры, которые могут помочь в дифференциальной диагностике между дисплазией и ранним раком [46].

МикроРНК – это одноцепочечные РНК, имеющие длину от 21 до 25 нуклеотидов и обладающие способностью регулировать экспрессию генов путём гибридизации с 3' – нетранслируемой областью специфических мессенджеров РНК-мишеней [47]. МикроРНК регулирует все процессы жизнедеятельности клетки, включая дифференцировку клеток, клеточный цикл и апоптоз. Дерегуляция микроРНК может влиять на канцерогенез, сверхэкспрессия онко-микроРНК обеспечивает активизацию онкогенов и их мишеней, а избыточная экспрессия опухолевой супрессорной микроРНК ограничивает транскрипцию генов, связанных с канцерогенезом, делением клеток, миграцией, инвазией и метастазированием. Так, в связи с двойной ролью микроРНК в раке, были предприняты попытки установить корреляцию

с заболеванием, используя несколько профилей микроРНК, а не делать это с отдельными микроРНК [48]. Важно, что уровни экспрессии микроРНК различаются между клетками тканей и новообразований, а неоплазии разной локализации и морфологии имеют специфический профиль. МикроРНК стабильны и легко извлекаются из различных биологических материалов, включая ткани, кровь, кал, слюну, асцитическую жидкость и даже парафиновые блоки [49]. Благодаря этим свойствам микроРНК обладают огромным потенциалом в качестве биомаркеров, и в последнее время активно исследуются у пациентов с раком желудка [46].

Также микроРНК выделяют среди прочих эпигенетических механизмов регуляции воспаления и рассматривают возможность их использования в качестве предикторов злокачественной трансформации. Важно изучить и охарактеризовать изменения экспрессии микроРНК у пациентов с атрофическим гастритом, язвенной болезнью, кишечной метаплазией и дисплазией.

Инфекция *Helicobacter pylori* приобретает в детстве и в зрелом возрасте у инфицированных людей развивается гастрит. Включается непрерывный и прогрессирующий процесс хронического воспаления, инициируемый неатрофическим гастритом в последующем с мультифокальной атрофией слизистой оболочки желудка, кишечной метаплазией и дисплазией. Ряд исследователей отмечают связь между прогрессированием предраковых поражений слизистой оболочки желудка и изменением экспрессии различных микроРНК [50]. Так, A Link et al., 2015 продемонстрировал, что экспрессия микроРНК-155 и микроРНК-223 постепенно увеличивается при прогрессировании поражений слизистой оболочки желудка [49]. Несмотря на то, что описаны гистологические особенности при каждой стадии воспаления, молекулярные механизмы переходов не изучены. Было показано, что уровень провоспалительных цитокинов IL1 β , IL6, IL8 и TNF α положительно коррелирует с выраженностью хронического гастрита, но эта связь исчезает при наличии атрофии слизистой оболочки желудка. Важно отметить обратную корреляцию уровня этих провоспалительных цитокинов и экспрессии некоторых микроРНК в слизистой оболочке желудка. Например, определяется обратная корреляция между МикроРНК let-7b и уровнем IL1 β , микроРНК-103 с IL6 ($-0,612$, $p < 0,005$), микроРНК-375 с IL8 ($-0,469$; $p < 0,05$) и микроРНК-200a с TNF α ($-0,606$; $p < 0,005$). Профиль нескольких микроРНК был связан со снижением всех воспалительных цитокинов, что указывает на общий механизм контроля экспрессии этих медиаторов воспаления [51]. Роль *Helicobacter pylori* пока не установлена. Возможно, наличие инфекции сокращает время появления неопластических поражений эпителия. Тем не менее, даже после эрадикационной терапии в течение семидневного периода, уровни онкогенных микроРНК, включая микроРНК-21, -25 и -93, не изменялись. А уровни микроРНК-супрессоров опухоли, в том числе let-7 и -204, после эрадикации повышались [52]. Эти результаты

свидетельствуют о том, что даже после лечения инфекции повреждающее воздействия на слизистую продолжается и приводит к злокачественной трансформации. Значения некоторых микроРНК меняются при инфицировании слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori* и демонстрируют связь с язвенной болезнью, каскадом Корреа и развитием MALT-лимфомы. Уровни микроРНК-150, -550, -124a, -518b и -539 изменяются в ответ на инфильтрацию лимфоцитов в присутствии хеликобактерной инфекции [53]. Таким образом, возникло предположение, что МикроРНК могут модулировать пути, связанные с дифференциальными исходами в ответ на общий триггер. Это поддерживает концепцию универсальности ответов микроРНК [49].

При формировании язвы, рецидиве язвенной болезни и раке желудка, замечено изменение уровня микроРНК-204, которая регулирует экспрессию матриксной металлопротеиназы 9 (ММР-9). В свою очередь, матриксная металлопротеиназа-9 активируется в эпителиальных клетках желудка инфицированных *Helicobacter pylori*, а также экспрессия ММР-9 повышается в крае язвенного дефекта. По данным, SL Li et al., 2013 определяется 12-кратное увеличение экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в крае индуцированной индометацином язвы по сравнению со здоровой слизистой [54]. Сверхэкспрессия ММР-9 влияет на регенерацию эпителия, препятствует заживлению язвенных дефектов и способствует развитию рака, посредством разрушения внеклеточного матрикса. Прослеживается связь между повышением уровня матриксной металлопротеиназы-9 и начальным этапом инвазии рака желудка [55]. Считается, что ММР-9 способствуют воспалению, ремоделированию тканей [56]. Экспрессия микроРНК-204 при раке желудка снижается, это влияет на пролиферацию, апоптоз и способствует прогрессированию поражения при злокачественной трансформации. Мишенями микроРНК-204 являются: ubiquitin specific peptidase 47 (USP47), member RAS oncogene family (RAB22A), SRY-box transcription factor 4 (SOX4), transient receptor potential cation channel subfamily M member 3 (TRPM3), Sirtuin 1 (SIRT1), BCL2 apoptosis regulator (Bcl-2) [57].

Консенсусом «Маастрихт-4» рекомендовано определение концентрации маркеров атрофии в сыворотке крови, этими биомаркерами являются – пепсиноген 1 и пепсиноген 2 [58]. Измерение сывороточных пепсиногенов и определение их соотношения считается эффективным методом идентификации пациентов с высоким риском рака желудка. Пепсиноген 1 вырабатывают главные клетки дна и тела. Пепсиноген 2 секретируется муцинообразующими клетками тела, кардиального и пилорического отдела желудка, а также бруннеровыми железами. Прогрессирующие атрофические изменения слизистой оболочки желудка приводят к снижению уровня пепсиногена 1 и соотношения пепсиногена 1 к пепсиногену 2. Однако, прогностическая ценность пепсиногенов, как биомаркеров, снижается после эрадикации *Helicobacter pylori* [59]. А развитие рака зави-

сит от наличия выраженных атрофических изменений слизистой оболочки желудка и риск сохраняется даже после успешной ликвидации инфекции. Akiko Shiotani et al, 2013 продемонстрировал, что сывороточные микроРНК превосходят пепсиногены в качестве биомаркеров для формирования групп риска, как до, так и после эрадикации. Исследователи предложили использовать комбинацию микроРНК-106b с микроРНК-21 для разделения пациентов [60].

МикроРНК –21 одна из первых идентифицированных и наиболее изученных. Клинические исследования показали, что экспрессия микроРНК-21 повышена при широком спектре раковых заболеваний, включая злокачественные новообразования желудка, мозга, молочной железы, шейки матки, лёгкого, печени, предстательной железы и толстой кишки. Результаты метаанализа диагностической ценности микроРНК-21 для рака желудка показали, что микроРНК-21 имеет потенциальную диагностическую ценность с умеренной чувствительностью и специфичностью [61]. Отмечается сверхэкспрессия микроРНК-21 при инфицировании слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*, при хроническом и интенсивном воспалительном процессе значительно повышается уровень IL-6, который через активацию signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) индуцирует экспрессию МикроРНК и это взаимодействие оказывает влияние на микросреду слизистой оболочки желудка [62]. Мишенями микроРНК-21 являются: serpin family I member 1 (Serpin1), programmed cell death 4 (PDCD4), phosphatase and tensin homolog (PTEN), reversion inducing cysteine rich protein with kazal motifs (RECK). Так, микроРНК-21 активирует пролиферацию, блокируя экспрессию Serpin1, которая является белком-супрессором препятствующим переходу клеток из G1 в фазу S, а апоптоз подавляет через регуляцию гена PDCD4 [63].

Перспективным видится исследование уровней экспрессии микроРНК-34a при язвенной болезни, дисплазии и раке желудка учитывая, что ген микроРНК регулируется p53. МикроРНК-34a принадлежит семейству микроРНК-34, к которому относятся три микроРНК. Активация семейства микроРНК-34 приводит к апоптозу, остановке клеточного цикла и старению клетки [64]. Xiaojing Deng et al, 2018 обнаружил, что уровень микроРНК-34a был снижен в клетках неоплазии по сравнению со здоровыми клетками, а также уровень микроРНК-34a связан со степенью дифференцировки злокачественных новообразований желудка [65, 66]. Однако имеются опубликованные исследования, в которых сообщается о повышении уровня микроРНК-34 при раке желудка [67]. Отсутствие согласия между результатами исследований о роли и уровне экспрессии микроРНК-34 может быть связано с применением различных аналитических подходов, разных методов обработки, небольшого количества образцов или использования образцов опухолевой ткани с различной степенью дифференцировки, и, вероятно, могут быть связаны с различиями среди исследу-

емых групп населения. Из опубликованных данных о МикроРНК известны следующие мишени: Bcl-2, Notch Receptor (Notch-1, -2), cyclin dependent kinase 6 (CDK6), cyclin dependent kinase 4 (CDK4), циклин D1, циклин E2, MET proto-oncogene, receptor tyrosine kinase (c-Met), E2F transcription factor 3 (E2F3), Sirtuin 1 (SIRT1), CD44 molecule (indian blood group) (CD44), MYCN proto-oncogene, BHLH transcription factor (MYCN), RPTOR independent companion of MTOR complex 2 (Rictor), β -catenin, Wnt 1, LDL receptor related protein 6 (LRP6), transcription factor/lymphoid enhancer binding factor (TCF/LEF), delta like canonical notch ligand 1 (DLL1), jagged canonical notch ligand 1 (JAG1), TGF β induced factor homeobox 2 (Tgif2). Это значит, что микроРНК-34a способна воздействовать на множество аспектов биологии онкогенеза, в том числе желудка [65, 66].

Ещё одной представляющей интерес микроРНК является микроРНК-145, её экспрессию регулирует p53. Она действует при раке желудка, как супрессор, её уровень снижается в процессе гистологического прогрессирования поражения до рака. Так, J Hwang et al, 2018 установили, что по сравнению с образцами нормальной слизистой оболочки желудка, образцы с дисплазией демонстрируют снижение экспрессии пяти микроРНК, в том числе –145, экспрессия которой подавляется при раке желудка. Кроме того, уровень микроРНК-145 снижается в присутствии *Helicobacter pylori* [68, 69].

Так, слизистая оболочка в области зарубцевавшейся язвы длительное время остаётся гистологически, ультраструктурно-аномальной и восприимчивой к последующим повреждениям. А микроРНК участвуют в регуляции иммунитета, контролируют устойчивость к воздействиям, стресс, также рост, дифференцировку, апоптоз, метаболизм. В связи с этим, микроРНК считаются перспективными кандидатами на роль биомаркеров злокачественной трансформации, однако, практически все опубликованные исследования, сосредоточены на раке желудка [48, 57, 60, 61, 62, 63, 65, 66, 68, 69] и только единичные работы проведены для изучения роли микроРНК на разных этапах канцерогенеза. Первое исследование по оценке профиля экспрессии микроРНК в неопухолевой ткани провели в 2014 Zhu M et al. Авторы определяли уровень микроРНК-106a в нормальной слизистой оболочке желудка, при атрофическом гастрите в сочетании с различными степенями дисплазии, а также при раннем и запущенном раке, и обнаружили, что частота и уровень экспрессии постепенно росли, первые изменения регистрировались уже при дисплазии низкой степени [70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Главная идея обзора заключается в поиске диагностических инструментов для ранней диагностики рака. Гастроканцерогенез включает в себя генетические и эпигенетические изменения, при этом точные механизмы неопластической трансформации пока не установлены, вероятно, необходимо сочетание нескольких

факторов: CagA-позитивный штамм *Helicobacter pylori*, генетическая предрасположенность, диета, образ жизни, эти факторы необходимо учитывать при формировании группы риска, а также для улучшения раннего выявления необходимо применять новые диагностические методы. На сегодняшний день перспективным видится интеграция искусственного интеллекта в эндоскопическую диагностику и использование молекулярно-генетического анализа экспрессии МикроРНК.

ЛИТЕРАТУРА

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году/под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадова А.О. 2020; 239
2. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with *Helicobacter pylori* eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol*. 2014; 49 (1): 1–8. doi: 10.1007/s00535-013-0897-8
3. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of *Helicobacter pylori*-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017;13 (11): e1006653. doi: 10.1371/journal.ppat.1006653
4. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121 (11): 2373–80. doi: 10.1002/ijc.23173
5. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281 (3): 626–34. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.3. G626
6. Hatakeyama M. Structure and function of *Helicobacter pylori* CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93 (4):196–219. doi: 10.2183/pjab.93.013
7. Schneider BG, Piazuelo MB, Sicinschi LA, Mera R, Peng DF, Roa JC, et al. Virulence of infecting *Helicobacter pylori* strains and intensity of mononuclear cell infiltration are associated with levels of DNA hypermethylation in gastric mucosae. *Epigenetics*. 2013;8 (11):1153–61. doi: 10.4161/epi.26072
8. Молекулярно-генетические маркеры опухолей под редакцией Кушлинского Н.Е., Мазуренко Н.Н., Немцовой М.В. Издательство РАМН. 2016; 612
9. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK, et al. Diet and cancer risk in the Korean Population: A Metaanalysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (19): 8509–19. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8509
10. De Luca A, Iaquinto G. *Helicobacter pylori* and gastric diseases: a dangerous association. *Cancer Lett*. 2004.15; 213 (1): 1–10. doi: 10.1016/j.canlet.2004.06.006
11. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol*. 2014; 25 (6): 1228–33. doi: 10.1093/annonc/mdu115
12. Закревский В.В., Лифляндский В.Г. Овощи и плоды в профилактике и лечении рака в свете доказательной медицины (часть 1). Вестник СПбГУ. Медицина. 2017; 12 (4): 407–418. doi:10.21638/11701/spbu11.2017.409
13. Мельситова И.В. Качество и безопасность продуктов питания. БГУ. 2014; 1: 183
14. Gastric Carcinoma: New Insights into Current Management ed. Lazar D. *Books on Demand*. 2013. 306. doi: 10.5772/45896
15. Praud D, Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Gastric cancer in the stomach cancer Pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev*. 2018; 27 (2):124–13. doi:10.1097/CEJ.0000000000000290
16. Ma K, Baloch Z, He T, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 238–246. doi: 10.12659/msm.899423
17. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to *Helicobacter pylori* infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011; 104 (1): 198–207. doi: 10.1038/sj.bjc.6605993
18. Sonnenberg A. Dietary salt and gastric ulcer. *Gut*. 1986; 27: 1138–42
19. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu O, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: a systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 808120. doi: 10.1155/2012/808120
20. Хомяков В.М., Ермошина А.Д., Пирогов С.С., Рябов А.Б. Современные представления о факторах риска развития рака желудка. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колпроктол*. 2017; 27 (6):78–86. doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86
21. Ahn HJ, Lee DS. *Helicobacter pylori* in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol*. 2015; 7 (12): 455–465. doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.455
22. Kouli A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding. *World J Gastrointest Oncol*. 2019; 11 (9):665–678. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665
23. Graham DY. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (18): 5191–5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191
24. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году под ред. Каприна АД, Старинского ВВ, Петровой ГВ. МНИОИ им. П.А. Герцена. 2018; 236
25. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011; 4 (4): 175–185
26. Zheng W, Zhang S, Zhang S, Min L, Wang Y, Xie J, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and gastric cancer risk: An updated meta-analysis. *Biomed Rep*. 2017; 7 (2):133–142. doi: 10.3892/br.2017.934
27. Zhang X, Wang J, Shao H, Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer. *Saudi J Biol Sci*. 2017; 24 (8): 1920–1924. doi:10.1016/j.sjbs.2017.11.040
28. Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, et al. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One*. 2013; 8 (5):e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654
29. Ma J, Wu D, Hu X, Li J, Cao M., Dong W. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to *Helicobacter Pylori* infection and *Helicobacter Pylori* related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. *PLoS One*. 2017; 28; 12 (4):e0176463. doi: 10.1371/journal.pone.0176463
30. Chang YW, Oh CH, Jung-Wook Kim J, Lee JW, Park MJ, Shim JJ, et al. Combination of *Helicobacter pylori* infection and the interleukin 8–251 T > A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54 G A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. *BMC Cancer*. 2017; 17 (1): 388. doi: 10.1186/s12885-017-3378-2
31. Pan XF, Yang SJ, Loh M, Xie Y, Wen YY, Tian Z, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese Population: single nucleotide and haplotype analyses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2013; 14 (4):2577–82. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2577

32. Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, Groll AV, Dellagostin OA, Silva PEA. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with *Helicobacter pylori*. *J Microbiol Immunol Infect*. 2017; 50 (2): 153–159. doi: 10.1016/j.jmii. 2015.03.002
33. Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, et al. Effects of interleukin-10 polymorphisms, *Helicobacter pylori* infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One*. 2012; 7 (1):29643. doi: 10.1371/journal.pone. 0029643
34. Lee YL, Kim JH, Park JJ, Youn YH, Park H, Kim JW, et al. The implications of Endoscopic ulcer in early gastric cancer: can we predict clinical behaviors from endoscopy? *PLoS One*. 2016; 11 (10): 0164339. doi: 10.1371/journal.pone. 0164339
35. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: a clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett*. 2018; 16 (4):4211-4218. doi: 10.3892/ol. 2018.9156
36. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer*. 2017; 20 (1): 28–38. doi: 10.1007/s10120-016-0680-7
37. Zhou F, Wu L, Huang M, Jin Q, MD, Qin Y, et al. The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97 (9): 9780. doi: 10.1097/MD. 00000000000009780
38. Hajjar AE, Rey JF. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. *Chin Med J (Engl)*. 2020; 133 (3): 326–334. doi: 10.1097/CM9.0000000000000623
39. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. *Gastroenterology*. 1977; 73 (4 Pt 1): 710-4
40. Kwack WG, Ho WJ, Kim JH, Lee JH, Kim EJ, Kang HW, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (30): e4196. doi: 10.1097/MD. 00000000000004196
41. Михалёва Л.М., Фёдоров Е.Д., Бирюков А.Е. Эндоскопические и морфологические факторы прогноза течения раннего рака желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; (4):78–84. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164-4-78-84
42. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (7): e0132699. doi: 10.1371/journal.pone. 0132699
43. Михалева Л.М., Бирюков А.Е. Морфологические и иммуногистохимические особенности тяжелой дисплазии и раннего рака желудка. Архив патологии. 2017; 79 (4): 22–28. doi: 10.17116/patol201779422-28
44. Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, et al. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer*. 2014; 17 (3): 442–9. doi: 10.1007/s10120-013-0315-1
45. Mahmoudzadeh SH, Heidari Z, Jahantigh M, Narouei M. Immunohistochemical Expression of p53 and Ki-67 Genes in Gastric Cancer and Precancerous Lesions in the Patients with *Helicobacter pylori* Infection. *Gene, Cell & Tissue*. 2016; 3 (4). doi:10.17795/gct-41341
46. Link A, Kupcinkas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol*. 2018; 24 (30): 3313–3329. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3313
47. Gómez Zuleta MA, Torres KE, Falduto MT, Magnuson SR. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol*. 2017; 32 (1). doi:10.22516/25007440.124
48. Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from H. Pylori infection to gastritis and gastric cancer development. *Front Genet*. 2012; 3: 294. doi: 10.3389/fgene. 2012.00294
49. Link A, Schirrmeyer W, Langner C, Varbanova M, Bornschein J, Wex T, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. *Sci Rep*. 2015; 5: 8270. doi:10.1038/srep08270
50. Cortés-Márquez AC, Mendoza-Elizalde S, Arenas-Huertero F, Trillo-Tinoco J, Valencia-Mayoral P, Consuelo-Sánchez A, et al. Differential expression of miRNA-146a and miRNA-155 in gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection in paediatric patients, adults, and an animal model. *BMC Infect Dis*. 2018; 18 (1): 463. doi: 10.1186/s12879-018-3368-2
51. Isomoto H, Matsushima K, Inoue N, Hayashi T, Nakayama T, Kunizaki M, et al. Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to H. Pylori infection. *J Clin Immunol*. 2012; 32 (2): 290–9. doi: 10.1007/s10875-011-9626-3
52. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T, Kimura Y, et al. H. pylori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands. *J Gastroenterol*. 2012; 47 (9): 988–98. doi: 10.1007/s00535-012-0562-7
53. Thorns C, Kuba J, Bernard V, Senft A, Szymczak S, Feller AC, et al. Deregulation of a distinct set of microRNAs is associated with transformation of gastritis into MALT lymphoma. *Virchows Arch*. 2012; 460 (4): 371–7. doi: 10.1007/s00428-012-1215-1
54. Li SL, Zhao JR, Ren XY, Xie JP, Ma QZ, Rong Q. H. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (28): 4590–4595. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4590
55. Li X, Wang L, Li G, Zheng X, Duan C. Expression of miR-204 and MMP-9 in *Helicobacter pylori*-associated gastric ulcer. *Int J Clin Exp Med*. 2016; 9 (5):7928-7936
56. Posselt G, Crabtree JE, Wessler S. Proteolysis in *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. *Toxins (Basel)*. 2017; 9 (4): 134. doi: 10.3390/toxins9040134
57. Li T, Pan H, Li R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer. *Tumour Biol*. 2016; 37 (9):11667–11677. doi: 10.1007/s13277-016-5144-5
58. Бордин ДС, Бяхов МЮ, Федуненкова ЛВ. «Серологическая биопсия» и скрининг рака желудка. *Злокачественные опухоли*. 2014; (2):30–36. doi:10.18027/2224-5057-2014-2-30-36
59. Loong TH, Soon NC, Kosai NR, Naidu J, Rani RA, Hamid NA, et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus. *Biomed Rep*. 2017; 7 (5): 460–468. doi: 10.3892/br. 2017.985
60. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, et al. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109 (9): 2323–30. doi: 10.1038/bjc. 2013.596
61. Zeng Z, Wang J, Zhao L, Hu P, Zhang H, Tang X, et al. Potential role of microRNA-21 in the diagnosis of gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73278. doi: 10.1371/journal.pone. 0073278
62. Pereira AL, Magalhães L, Moreira FC, Reis-das-Mercês L, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos AM, et al. Epigenetic

field cancerization in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers. *J Cancer*. 2019; 10 (6): 1560–1569. doi: 10.7150/jca.27457

63. Huang S, Wang J, Li J, Luo Q, Zhao M, Zheng L, et al. Serum microRNA expression profile as a diagnostic panel for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46 (9): 811–8. doi: 10.1093/jjco/hyw085

64. Agostini M., Knight R. A. MiR-34: from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014;5 (4):872–81. doi: 10.18632/oncotarget.1825.

65. Deng X, Zheng H, Li D, Xue Y, Wang O, Yan S, et al. MicroRNA-34a regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting silent information regulator 1. *Exp Ther Med*. 2018; 15 (4): 3705–3714. doi: 10.3892/etm.2018.5920

66. Jafari N, Abediankenari S. MicroRNA-34 Dysregulation in Gastric Cancer and Gastric Cancer Stem Cell. *Tumour Biol*. 2017; 39 (5): 1010428317701652. doi: 10.1177/1010428317701652

67. Титов С. Е., Анищенко В. В., Полоз Т. Л., Веряскина Ю. А., Архипова А. А., Устинов С. Н. Возможности дифференциальной диагностики рака желудка и предраковых изменений слизистой желудка с помощью анализа экспрессии шести микроРНК. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020; 65 (2): 131–136. doi: 10.18821/0869-2084-2020-65-2-131-136

68. Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, et al. MicroRNA expression profiles in gastric carcinogenesis. *Scientific Reports*. 2018; 8:14393. doi:10.1038/s41598-018-32782-8

69. Demiryas S, Kocazeybek B, Demirci M, Caliskan R, Kepil N, Uysal H. K. et al. Helicobacter pylori-miRNA Interaction in Gastric Cancer Tissues: First Prospective Study From Turkey. *New Microbiol*. 2019; 42 (4): 210–220

70. Zhu M, Zhang N, He S, Lui Y, Lu G, et al. MicroRNA-106a Targets TIMP2 to Regulate Invasion and Metastasis of Gastric Cancer. *FEBS Lett*. 2014; 588 (4):600–7. doi: 10.1016/j.febslet.2013.12.028

REFERENCES

1. Statua of cancer the population of Russia in 2019 ed. Caprina AD, Starinsky VV, Shahzadova AO. *Oncology Research Center*. 2020; 239. (In Russian)

2. Asaka M, Kato M, Sakamoto N. Roadmap to eliminate gastric cancer with Helicobacter pylori eradication and consecutive surveillance in Japan. *J Gastroenterol*. 2014; 49 (1): 1–8. doi: 10.1007/s00535-013-0897-8

3. Parsons BN, Ijaz UZ, D'Amore R, Burkitt MD, Eccles R, Lenzi L, et al. Comparison of the human gastric microbiota in hypochlorhydric states arising as a result of Helicobacter pylori-induced atrophic gastritis, autoimmune atrophic gastritis and proton pump inhibitor use. *PLoS Pathog*. 2017; 2; 13 (11): e1006653. doi: 10.1371/journal.ppat.1006653

4. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007; 121 (11): 2373–80. doi: 10.1002/ijc.23173

5. Jaiswal M, LaRusso NF, Gores GJ. Nitric oxide in gastrointestinal epithelial cell carcinogenesis: linking inflammation to oncogenesis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001; 281 (3): 626–34. doi: 10.1152/ajpgi.2001.281.3.G626

6. Hatakeyama M. Structure and function of Helicobacter pylori CagA, the first-identified bacterial protein involved in human cancer. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2017; 93 (4): 196–219. doi: 10.2183/pjab.93.013

7. Schneider BG, Piazuelo MB, Sicinschi LA, Mera R, Peng DF, Roa JC, et al. Virulence of infecting Helicobacter pylori strains and intensity of mononuclear cell infiltration are associated with levels of DNA hypermethylation in gastric mucosae. *Epigenetics*. 2013; 8 (11):1153–61. doi: 10.4161/epi.26072

8. Molecular genetic markers of tumors edited by Kushlinsky NE, Mazurenko NN, Nemtsova MV. *RAMS Publishing House*. 2016; 612 (In Russian)

9. Woo HD, Park S, Oh K, Kim HJ, Shin HR, Moon HK, et al. Diet and cancer risk in the Korean Population: A Metaanalysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15 (19):8509–19. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8509

10. De Luca A, Iaquinto G. Helicobacter pylori and gastric diseases: a dangerous association. *Cancer Lett*. 2004; 213 (1): 1–10. doi: 10.1016/j.canlet.2004.06.006

11. Shimazu T, Wakai K, Tamakoshi A, Tsuji I, Tanaka K, Matsuo K, et al. Association of vegetable and fruit intake with gastric cancer risk among Japanese: a pooled analysis of four cohort studies. *Ann Oncol*. 2014; 25 (6):1228–33. doi: 10.1093/annonc/mdu115

12. Zakrevskii VV, Lifyandsky VG. Vegetables and fruits in the prevention and treatment of cancer in the light of evidence-based medicine (part 1). *Vestnik SPbSU. Medicine*, 2017; 12 (40): 407–418. (In Russian). doi:10.21638/11701/spbu11.2017.409

13. Melsitova IV. Quality and safety of food: BSU. 2014; 183 (In Russian)

14. Gastric Carcinoma: New Insights into Current Management ed Lazar D. *Books on Demand*. 2013. 306. doi: 10.5772/45896

15. Praud D, Rota M, Pelucchi C., Bertuccio P, Rosso T, Galeone C, et al. Gastric cancer in the stomach cancer pooling (StoP) Project. *Eur J Cancer Prev*. 2018; 27 (2): 124–13. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000290

16. Ma K, Baloch Z, He T, Xia X. Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit*. 2017; 23: 238–246. doi: 10.12659/msm.899423

17. Peleteiro B, Lopes C, Figueiredo C, Lunet N. Salt intake and gastric cancer risk according to Helicobacter pylori infection, smoking, tumour site and histological type. *Br J Cancer*. 2011; 104 (1): 198–207. doi: 10.1038/sj.bjc.6605993

18. Sonnenberg A. Dietary salt and gastric ulcer. *Gut*. 1986; 27:1138–42

19. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu O, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: a systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Pract*. 2012; 808120. doi: 10.1155/2012/808120

20. Khomyakov VM, Yermoshina AD, Pirogov SS, Ryabov AB. Stomach cancer risk factors: the modern concept. *Ross z gastroenterol gepatol koloproktol*. 2017; 27 (6): 78–86. (In Russian) doi: 10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86

21. Ahn HJ, Lee DS. Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis. *World J Gastrointest Oncol*. 2015; 7 (12): 455–465. doi: 10.4251/wjgo.v7.i12.455

22. Koulis A, Buckle A, Boussioutas A. Premalignant lesions and gastric cancer: current understanding. *World J Gastrointest Oncol*. 2019; 11 (9): 665–678. doi: 10.4251/wjgo.v11.i9.665

23. Graham DY. History of Helicobacter pylori, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (18): 5191–5204. doi: 10.3748/wjg.v20.i18.5191

24. Statua of cancer the population of Russia in 2018 ed. Caprina AD, Starinsky VV, Petrova GV, Hertsen PA. *Moscow Oncology Research Center*. 2018; 236 (In Russian)

25. Zali H, Rezaei-Tavirani M, Azodi M. Gastric Cancer: prevention, risk factors and treatment. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011; 4 (4): 175–185

26. Zheng W, Zhang S, Zhang S, Min L, Wang Y, Xie J, et al. The relationship between tumor necrosis factor- α polymorphisms and gastric cancer risk: An updated meta-analysis. *Biomed Rep*. 2017; 7 (2):133–142. doi: 10.3892/br.2017.934

27. Zhang X, Wang J, Shao H, Zhu W. Function of tumor necrosis factor alpha before and after mutation in gastric cancer.

- Saudi J Biol Sci.* 2017; 24 (8): 1920–1924. doi:10.1016/j.sjbs.2017.11.040
28. Xu J, Yin Z, Cao S, Gao W, Liu L, Yin Y, et al. Systematic review and meta-analysis on the association between IL-1B polymorphisms and cancer risk. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e63654. doi: 10.1371/journal.pone.0063654
29. Ma J, Wu D, Hu X, Li J, Cao M, Dong W. Associations between cytokine gene polymorphisms and susceptibility to Helicobacter Pylori infection and Helicobacter Pylori related gastric cancer, peptic ulcer disease: a meta-analysis. *PLoS One.* 2017; 28; 12 (4):e0176463. doi: 10.1371/journal.pone.0176463
30. Chang YW, Oh CH, Jung-Wook Kim J, Lee JW, Park MJ, Shim JJ, et al. Combination of Helicobacter pylori infection and the interleukin 8–251 T A polymorphism, but not the mannose-binding lectin 2 codon 54 G A polymorphism, might be a risk factor of gastric cancer. *BMC Cancer.* 2017; 17 (1):388. doi: 10.1186/s12885-017-3378-2
31. Pan XF, Yang SJ, Loh M, Xie Y, Wen YY, Tian Z, et al. Interleukin-10 gene promoter polymorphisms and risk of gastric cancer in a Chinese Population: single nucleotide and haplotype analyses. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013; 14 (4): 2577–82. doi: 10.7314/apjcp.2013.14.4.2577
32. Ramis IB, Vianna JS, Gonçalves CV, Groll AV, Dellagostin OA, Silva PEA. Polymorphisms of the IL-6, IL-8 and IL-10 genes and the risk of gastric pathology in patients infected with Helicobacter pylori. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017; 50 (2): 153–159. doi: 10.1016/j.jmii.2015.03.002
33. Kim J, Cho YA, Choi IJ, Lee YS, Kim SY, Shin A, et al. Effects of Interleukin-10 polymorphisms, Helicobacter pylori infection, and smoking on the risk of noncardia gastric cancer. *PLoS One.* 2012; 7 (1): 29643. doi: 10.1371/journal.pone.0029643
34. Lee YL, Kim JH, Park JJ, Youn YH, Park H, Kim JW, et al. The implications of Endoscopic ulcer in early gastric cancer: can we predict clinical behaviors from endoscopy? *PLoS One.* 2016; 11 (10): 0164339. doi: 10.1371/journal.pone.0164339
35. Wan JJ, Fei SJ, Lv SX, Han ST, Ma XG, Xu DS, et al. Role of gastroscopic biopsy of gastric ulcer margins and healed sites in the diagnosis of early gastric cancer: a clinical controlled study of 513 cases. *Oncol Lett.* 2018; 16 (4):4211–4218. doi: 10.3892/ol.2018.9156
36. Yao K, Uedo N, Muto M, Ishikawa H. Development of an e-learning system for teaching endoscopists how to diagnose early gastric cancer: basic principles for improving early detection. *Gastric Cancer.* 2017; 20 (1): 28–38. doi: 10.1007/s10120-016-0680-7
37. Zhou F, Wu L, Huang M, Jin Q, MD, Qin Y, et al. The accuracy of magnifying narrow band imaging (ME-NBI) in distinguishing between cancerous and noncancerous gastric lesions: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97 (9): 9780. doi: 10.1097/MD.0000000000009780
38. Hajjar AE, Rey JF. Artificial intelligence in gastrointestinal endoscopy: general overview. *Chin Med J (Engl).* 2020; 133 (3): 326–334. doi: 10.1097/CM9.0000000000000623
39. Dekker W, Tytgat GN. Diagnostic accuracy of fiberendoscopy in the detection of upper intestinal malignancy. A follow-up analysis. *Gastroenterology.* 1977; 73 (4 Pt 1): 710–4
40. Kwack WG, Ho WJ, Kim JH, Lee JH, Kim EJ, Kang HW, et al. Understanding the diagnostic yield of current endoscopic biopsy for gastric neoplasm: A prospective single-center analysis based on tumor characteristics stratified by biopsy number and site. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (30): e4196. doi: 10.1097/MD.0000000000004196
41. Mikhaleva LM, Fedorov ED, Birukov AE. Endoscopic and morphological prognostic factors of early gastric cancer. *Experimental and Clinical Gastroenterology.* 2019; (4):78–84. doi: 10.31146/1682–8658-ecg-164-4-78-84. (In Russian)
42. Zhao G, Xue M, Hu Y, Lai S, Chen S, Wang L. How commonly is the diagnosis of gastric low grade dysplasia upgraded following endoscopic resection? A meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0132699. doi: 10.1371/journal.pone.0132699
43. Mikhaleva LM, Biryukov AE. Morphological and immunohistochemical features of severe gastric dysplasia and early gastric cancer. *Arkhiv Patologii.* 2017; 79 (4): 22–28 doi: 10.17116/patol201779422–28. (In Russian)
44. Fassan M, Simbolo M, Bria E, Mafficini A, Pilotto S, Capelli P, et al. High-throughput mutation profiling identifies novel molecular dysregulation in high-grade intraepithelial neoplasia and early gastric cancers. *Gastric Cancer.* 2014; 17 (3): 442–9. doi: 10.1007/s10120-013-0315-1
45. Mahmoudzadeh SH, Heidari Z, Jahantigh M, Narouei M. Immunohistochemical Expression of p53 and Ki-67 Genes in Gastric Cancer and Precancerous Lesions in the Patients with Helicobacter pylori Infection. *Gene, Cell & Tissue.* 2016; 3 (4). doi: 10.17795/gct-41341
46. Link A, Kupcinskas J. MicroRNAs as non-invasive diagnostic biomarkers for gastric cancer: Current insights and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2018; 24 (30): 3313–3329 doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3313
47. Gómez Zuleta MA, Torres KE, Falduto MT, Magnuson SR. Identificación de biomarcadores sanguíneos para la detección de lesiones premalignas y el diagnóstico del cáncer gástrico. *Rev Col Gastroenterol.* 2017; 32 (1). doi:10.22516/25007440.124
48. Zabaleta J. MicroRNA: A Bridge from H. Pylori infection to gastritis and gastric cancer development. *Front Genet.* 2012; 3:294. doi: 10.3389/fgene.2012.00294
49. Link A, Schirrmester W, Langner C, Varbanova M, Bornschein J, Wex T, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. *Sci Rep.* 2015; 5: 8270. doi: 10.1038/srep08270
50. Cortés-Márquez AC, Mendoza-Elizalde S, Arenas-Huertero F, Trillo-Tinoco J, Valencia-Mayoral P, Consuelo-Sánchez A, et al. Differential expression of miRNA-146a and miRNA-155 in gastritis induced by Helicobacter pylori infection in paediatric patients, adults, and an animal model. *BMC Infect Dis.* 2018; 18 (1): 463. doi: 10.1186/s12879-018-3368-2
51. Isomoto H, Matsushima K, Inoue N, Hayashi T, Nakayama T, Kunizaki M, et al. Interweaving microRNAs and proinflammatory cytokines in gastric mucosa with reference to H. Pylori infection. *J Clin Immunol.* 2012; 32 (2):290–9. doi: 10.1007/s10875-011-9626-3
52. Shiotani A, Uedo N, Iishi H, Murao T, Kanzaki T, Kimura Y, et al. H. pylori eradication did not improve dysregulation of specific oncogenic miRNAs in intestinal metaplastic glands. *J Gastroenterol.* 2012; 47 (9): 988–98. doi: 10.1007/s00535-012-0562-7
53. Thorns C, Kuba J, Bernard V, Senft A, Szymczak S, Feller AC, et al. Deregulation of a distinct set of microRNAs is associated with transformation of gastritis into MALT lymphoma. *Virchows Arch.* 2012; 460 (4): 371–7. doi: 10.1007/s00428-012-1215-1
54. Li SL, Zhao JR, Ren XY, Xie JP, Ma QZ, Rong Q. H. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 associated with gastric ulcer recurrence. *World J Gastroenterol.* 2013; 19 (28): 4590–4595. doi: 10.3748/wjg.v19.i28.4590
55. Li X, Wang L, Li G, Zheng X, Duan C. Expression of miR-204 and MMP-9 in Helicobacter pylori-associated gastric ulcer. *Int J Clin Exp Med.* 2016; 9 (5):7928–7936
56. Posselt G, Crabtree JE, Wessler S. Proteolysis in Helicobacter pylori-induced gastric cancer. *Toxins (Basel).* 2017; 9 (4): 134. doi: 10.3390/toxins9040134
57. Li T, Pan H, Li R. The dual regulatory role of miR-204 in cancer *Tumour Biol.* 2016; 37 (9): 11667–11677. doi: 10.1007/s13277-016-5144-5

58. Bordin DS, Byakhov MY, Fedulenkova LV. "Serological biopsy" and screening of gastric cancer. *Malignant tumours*. 2014; (2):30–36. doi:10.18027/2224-5057-2014-2-30-36. (In Russian)
59. Loong TH, Soon NC, Kosai NR, Naidu J, Rani RA, Hamid NA, et al. Serum pepsinogen and gastrin-17 as potential biomarkers for pre-malignant lesions in the gastric corpus. *Biomed Rep*. 2017; 7 (5):460–468. doi: 10.3892/br. 2017.985
60. Shiotani A, Murao T, Kimura Y, Matsumoto H, Kamada T, Kusunoki H, et al. Identification of serum miRNAs as novel non-invasive biomarkers for detection of high risk for early gastric cancer. *Br J Cancer*. 2013; 109 (9):2323–30. doi: 10.1038/bjc. 2013.596
61. Zeng Z, Wang J, Zhao L, Hu P, Zhang H, Tang X, et al. Potential role of microRNA-21 in the diagnosis of gastric cancer: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (9): e73278. doi: 10.1371/journal.pone. 0073278
62. Pereira AL, Magalhães L, Moreira FC, Reis-das-Mercês L, Vidal AF, Ribeiro-Dos-Santos AM, et al. Epigenetic field cancerization in gastric cancer: microRNAs as promising biomarkers. *J Cancer*. 2019; 10 (6): 1560–1569. doi: 10.7150/jca. 27457
63. Huang S, Wang J, Li J, Luo Q, Zhao M, Zheng L, et al. Serum microRNA expression profile as a diagnostic panel for gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2016; 46 (9): 811–8. doi: 10.1093/jjco/hyw085
64. Agostini M, Knight RA. MiR-34: from bench to bedside. *Oncotarget*. 2014; 5 (4):872–81. doi: 10.18632/oncotarget. 1825
65. Deng X, Zheng H, Li D, Xue Y, Wang O, Yan S, et al. MicroRNA-34a regulates proliferation and apoptosis of gastric cancer cells by targeting silent information regulator 1. *Exp Ther Med*. 2018; 15 (4): 3705–3714. doi: 10.3892/etm. 2018.5920
66. Jafari N, Abediankenari S. MicroRNA-34 Dysregulation in Gastric Cancer and Gastric Cancer Stem Cell. *Tumour Biol*. 2017; 39 (5):1010428317701652. doi.org/10.1177/1010428317701652
67. Titov SE, Anishchenko VV, Poloz TL, Veryaskina YuA, Arkhipova AA, Ustinov SN. Differential Diagnostics of Gastric Cancer and Precancerous Changes of the Gastric Mucosa Using Analysis of Expression of Six Micrnas. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2020; 65 (2): 131–136. doi: 10.18821/ 0869-2084-2020-65-2-131-136. (in Russian)
68. Hwang J, Min BH, Jang J, Kang SY, Bae H, Jang SS, et al. *MicroRNA expression profiles in gastric carcinogenesis*. *Scientific Reports*. 2018; 8:14393. doi:10.1038/s41598-018-32782-8
69. Demiryas S, Kocazeybek B, Demirci M, Caliskan R, Kepil N, Uysal H.K. et al. Helicobacter pylori-miRNA Interaction in Gastric Cancer Tissues: First Prospective Study From Turkey. *New Microbiol*. 2019;42 (4):210–220
70. Zhu M, Zhang N, He S, Lui Y, Lu G, et al. MicroRNA-106a Targets TIMP2 to Regulate Invasion and Metastasis of Gastric Cancer. *FEBS Lett*. 2014; 588 (4): 600–7. doi: 10.1016/j.febslet. 2013.12.028

Сведения об авторах

Архипова Анна Александровна – кандидат медицинских наук, заведующая эндоскопическим отделением, ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2», e-mail: ierusalimova@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Анищенко Владимир Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургии факультета усовершенствования врачей, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ; e-mail: AVV1110@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>

Information about the authors

Anna A. Arkhipova – Cand. Sc. (Med.), Head of the Endoscopic Department, Novosibirsk City Clinical Hospital No. 2, e-mail: ierusalimova@gmail.com. <http://orcid.org/0000-0001-5653-2960>

Vladimir V. Anischenko – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgery at the Faculty of Continuing Medical Education, Novosibirsk State Medical University, e-mail: AVV1110@yandex.ru. <http://orcid.org/0000-0003-1178-5205>