

На правах рукописи

**Авдеенко
Татьяна Владимировна**

**РОЛЬ ИНФЕКЦИОННОЙ СОСТАВЛЯЮЩЕЙ И ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО
КЛЕТОЧНОГО ИНФИЛЬТРАТА ПРИ ДИСПЛАЗИИ И РАКЕ ЖЕЛУДКА**

14.01.12 – онкология

**Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Томск – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук
Вусик Марина Владимировна

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
Плешко Раиса Ивановна

Официальные оппоненты:

Короткевич Алексей Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Новокузнецкий государственный института усовершенствования врачей» Минздрава России, кафедра хирургии, урологии и эндоскопии, заведующий курсом эндоскопии

Магарилл Юрий Абрамович, кандидат медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра лучевой диагностики, лучевой терапии и онкологии, заведующий курсом онкологии

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина», г. Москва

Защита состоится «___» _____ 2015 года в ___ час на заседании диссертационного совета Д 001.032.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский научно-исследовательский институт онкологии» по адресу: 634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского научно-исследовательского института онкологии, www.oncology.tomsk.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

Фролова И.Г.

Актуальность исследования

Канцерогенез желудка представляет собой многоступенчатый процесс, протекающий через множество предопухолевых состояний к манифестированному раку желудка (Correa P., 1992). Хроническое воспаление может привести к формированию различных предопухолевых заболеваний, являющихся фактором риска развития опухоли желудка, поскольку на их фоне происходят такие патоморфологические перестройки ткани, как метаплазия и дисплазия эпителия [Пасечников В. Д., 2006, Маев И.В., 2006, 2008]. Одним из таких предопухолевых состояний является хронический атрофический гастрит, который при наличии диспластических или (и) метапластических изменений имеет высокий риск развития рака желудка.

Среди этиопатогенетических факторов гастроинтестинального канцерогенеза в настоящее время наиболее значимым признано хроническое носительство потенциально онкогенной бактерии *Helicobacter pylori* (НР). Во всех случаях хеликобактериоза имеет место общий механизм – воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ) с преимущественно лимфо-плазмоцитарным характером инфильтрата, при обострениях с нейтрофильной инфильтрацией эпителия и собственной пластинки [Маев И.В., 2006, I.R. Hwang et al., 2002]. Важным эффектом хеликобактериоза является индукция апоптоза эпителиоцитов, что приводит к компенсаторному усилению пролиферативной активности в герминативных зонах СОЖ. Таким образом, НР вызывает определенные нарушения в клеточном обновлении, приводящие к атрофии СОЖ, дисплазии, кишечной метаплазии (КМ) – основным морфологическим признакам предрака желудка [Аруин Л.И. 1998, 2004. Маев И.В. 2006, Elios M.M. et al., 2007, Xia H.H. et al., 2009].

Имеются данные, что около 70% аденокарцином желудка связаны с НР-ассоциированным хроническим гастритом, при этом развивается карцинома кишечного типа [Баранская Е.К., 2002, Маев И.В., 2006], в то же время, по-видимому, рак диффузного типа, не связан с НР-инфекцией [Степанов И.В. с соавт., 2010]. Недостаточно изученной остается связь НР и кардиального рака. Несмотря на то, что в настоящее время роль НР в возникновении значительной части случаев рака желудка и MALT-лимфом желудка практически доказана, остается много неясных вопросов относительно не только роли этой бактерии в опухолевой трансформации, но и возможного влияния на механизмы опухолевой прогрессии.

Известно, что одним из факторов, инициирующих хроническое воспаление, является вирус Эпштейна-Барр (ВЭБ), который персистирует в организме в течение всей жизни, локализуясь, в основном, в В-лимфоцитах. Этиопатогенетическая роль этого вируса при развитии рака желудка до сих пор не ясна, но ежегодно в мире регистрируется более 50000 новых случаев ВЭБ-позитивных опухолей желудка [J.L. Ryan, 2009]. В многочисленных исследованиях показано, что в злокачественных клетках различных ВЭБ-ассоциированных опухолей, в том числе и эпителиального происхождения (в т.ч. рака желудка), вирус находится в латентном состоянии. Обнаружено 11 генов латентной инфекции ВЭБ: 2 из них кодируют малые неполиадениловые РНК (EBER-1 и EBER-2), шесть генов кодируют ядерные белки (EBNA-1, -2, 3A, -3B, -3C, -LP) и 3 – мембранные белки вируса (LMP-1, LMP-2A, LMP-2B). Доказано, что часть из перечисленных белков принимают участие в злокачественной трансформации инфицированных клеток. Онкомаркеры ВЭБ (EBERs-позитивные ткани, белок Lmp-2) выявлены на самых ранних этапах патологического процесса в эпителиальных клетках СОЖ у 24% больных хроническим атрофическим гастритом [Матвеев О.А., 2013].

Показано, что присутствие генетической информации ВЭБ в опухолевых клетках в 70% случаев коррелировало с высокой активностью гуморального иммунитета к белкам ВЭБ – (IgG к вирускапсидному антигену (ВКА), IgA к ВКА и IgG к комплексу ранних антигенов (РА)), что может свидетельствовать о принципиальной возможности использования вирус-специфических антител в качестве диагностического маркера для выявления ВЭБ-позитивных злокачественных опухолей желудка [Гончарова Е.В., 2001]. Характер

воспалительного инфильтрата в ВЭБ-положительных опухолях мало изучен, есть данные о специфическом признаке - "лимфоидной строме", в связи с массивной лимфоидной инфильтрацией [Grogg K.L. et al., 2003, Falzarano S.M. et al., 2009].

Таким образом, не вызывает сомнений актуальность изучения роли ВЭБ и хронической хеликобактерной инфекции в гастроканцерогенезе. Оба инфекционных агента вызывают хроническое воспаление, персистируют в организме пожизненно, что объясняется их способностью взаимодействовать с иммунной системой. Однако, механизмы вовлеченности НР и ВЭБ в процесс гастроканцерогенеза изучены недостаточно и, возможно, обусловлены их влиянием на состав воспалительного инфильтрата, количество и пролиферативную активность лимфоцитов, уровень продукции отдельных цитокинов эпителиоцитами, макрофагами и другими клетками.

Цель исследования

Изучить роль инфекционной составляющей и воспалительного клеточного инфильтрата в развитии диспластических процессов и рака желудка.

Задачи исследования

1. Изучить частоту встречаемости специфических иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна-Барр в сыворотке крови и зависимость морфологических изменений от их титра у больных с диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка.
2. Определить частоту встречаемости специфических иммуноглобулинов к вирусу Эпштейна-Барр в сыворотке крови больных раком желудка и оценить связь их титров с локализацией и гистотипом опухоли.
3. Оценить особенности гуморального иммунитета к вирусу Эпштейна-Барр у больных с диспластическими изменениями и раком желудка при инфицировании слизистой оболочки желудка *Helicobacter pylori*.
4. Выявить особенности воспалительного инфильтрата в слизистой оболочке больных с диспластическими изменениями и раком желудка в зависимости от состояния гуморального иммунитета к вирусу Эпштейна-Барр.
5. Оценить прогностическую значимость уровня вирусной нагрузки, гуморального иммунитета к вирусу Эпштейна-Барр и инфицированности *Helicobacter pylori* у больных раком желудка.

Научная новизна

Впервые показано, что у больных с диспластическими изменениями СОЖ титр IgG к ВКА нарастает по мере усиления активности воспаления в СОЖ, а высокие титры всех противовирусных иммуноглобулинов (IgG к ВКА, IgA к ВКА, IgG к РА) ассоциированы с наличием НР-инфекции, что свидетельствует об однонаправленном действии *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна-Барр при развитии преопухоловой патологии. У больных раком желудка выявлена связь наличия высокого титра IgG к ВКА ($\geq 1:320$) в сыворотке крови и высокой вирусной нагрузки ($\text{IgEBV}/10^5$ более 3) в опухолевой ткани с отсутствием НР-инфицирования СОЖ. Впервые показано, что высокий титр IgA к ВКА ВЭБ ассоциируется с локализацией рака в кардиальном отделе и теле желудка, а отсутствие IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови у больных раком желудка III-IV стадии является благоприятным прогностическим признаком в плане общей выживаемости.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты исследования позволяют расширить теоретические представления о роли *Helicobacter pylori* и вируса Эпштейна-Барр в патогенезе преопухоловых изменений и рака желудка.

Результаты исследования формируют новые представления о взаимосвязи состояния специфического иммунитета к ВЭБ, вирусной нагрузки к ВЭБ и НР-инфицированности с

составом воспалительного инфильтрата и локализацией патологического процесса у больных с диспластическими изменениями СОЖ и раком желудка.

Данные по концентрации IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови больных раком желудка III-IV стадии могут быть использованы в качестве дополнительного прогностического критерия.

Согласно полученным результатам, повышение уровня IgG к ВКА можно рассматривать как прогностический критерий прогрессирования предопухолевого патологического процесса желудка.

Наличие высоких титров IgA к ВКА может использоваться как критерий формирования группы повышенного риска по раку желудка с локализацией в кардиальном отделе и теле желудка.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Развитие диспластических процессов и рака желудка сопровождается гуморальными реакциями на ВЭБ; титр противовирусных антител зависит от выраженности морфологических изменений в слизистой оболочке желудка.
2. Взаимоотношения инфицированности *Helicobacter pylori*, уровня специфического противовирусного иммунитета к ВЭБ и вирусной нагрузки при диспластических изменениях СОЖ и раке желудка носят противоположный характер.
3. Выявление высоких титров антител к ВЭБ в сыворотке крови больных с диспластическими процессами СОЖ ассоциировано с нарастанием эозинофильно-плазмоцитарной инфильтрации, у больных раком желудка – со снижением количества эозинофилов, плазмоцитов и нейтрофилов и увеличением доли лимфоцитов в инфильтрате; появление IgG к РА у больных раком ассоциировано с худшим прогнозом общей выживаемости.

Апробация работы

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на IV Всероссийской научно-практической конференции «Инноватика 2008», 2008, Томск; на научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии в профилактике и лечении онкологических заболеваний», 2008, Томск; на V областной научно-практической конференции «Предопухолевые заболевания органов пищеварения», 2008, Томск; на Российской научно-практической конференции с международным участием «Современная онкология: достижения и перспективы развития», Томск, 2009; на научно-практической конференции «Инновации РАН – 2009», 2009, Томск; на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию онкологической службы Красноярского края, 2010, Красноярск; на VI региональной конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева; 2011г, Томск; на Седьмом съезде онкологов и радиологов стран СНГ, Астана, 2012.

Публикации

По теме диссертационной работы опубликовано 17 печатных работ, в том числе 4 статьи в журналах, рекомендуемых ВАК для представления результатов диссертационных работ.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре онкологии СибГМУ для студентов и клинических ординаторов при изучении вопросов, посвященных патогенезу рака желудка, а также внедрены в работу эндоскопического отделения Томского НИИ онкологии для прогнозирования течения рака желудка.

Личный вклад автора

Анализ данных литературы по теме диссертации, планирование исследования, формулировка цели, задач исследования, научной новизны и практической значимости работы, проведение эндоскопического исследования больных клинических групп, анализ результатов, статистическая обработка материала и написание диссертационной работы выполнено лично автором.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка цитируемой литературы. Работа изложена на 102 страницах и иллюстрирована 7 рисунками и 25 таблицами. Библиография включает 101 литературный источник, из которых - 46 отечественных и 55 иностранных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с поставленной целью и задачами было проведено комплексное исследование 106 больных, которые в зависимости от нозологической формы заболевания были разделены на 3 исследуемые группы: I группа - больные с атрофическим или атрофически-гиперпластическим гастритом и дисплазией эпителия СОЖ I степени (n=36), II группа – пациенты с пангастритом и хроническим эрозивным гастритом и дисплазией эпителия II-III степени (предопухоловые изменения СОЖ, n=16), III группа - больные раком желудка I-IV стадии (n=54, 21 женщина и 33 мужчины). У больных с диспластическими изменениями СОЖ также оценивали наличие кишечной метаплазии (КМ) и степень активности воспалительной реакции в СОЖ. По гистологическому типу больные раком желудка распределились следующим образом: 48 больных имели аденокарциному желудка различной степени дифференцировки, в том числе у 2 была выявлена высокодифференцированная, у 20 - умереннодифференцированная и у 26 низкодифференцированная аденокарцинома. У 6 больных диагностирован перстневидноклеточный рак. Для определения макроскопического типа роста опухоли использовались критерии, приведенные в классификации Borrmann (1926). По локализации опухолевого процесса все больные распределились следующим образом: кардиальный отдел – 13, тело желудка - 22, антральный отдел - 19 пациентов. Эндоскопическое обследование проводили с помощью видеостойки фирмы «Olympus» Exera II, в ходе которого проводился забор биопсийного материала из патологического очага и окружающей неизмененной ткани. Биоптаты обрабатывали по стандартной методике. В гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, производили подсчет суммарной плотности воспалительного инфильтрата и отдельных клеточных элементов (лимфоцитов, плазмочитов, нейтрофилов, эозинофилов, макрофагов) в 1 мм² собственной пластинки СОЖ. Для детекции НР-инфекции гистологический препарат окрашивали по Граму [Сальников А.В., 1999].

Для получения и анализа ДНК вируса Эпштейн-Барр из опухолевой ткани желудка использовался набор реагентов «АмплиСенс EBV-скрин-титр-FL», предназначенный для выявления и количественного определения ДНК вируса Эпштейна-Барр в клиническом материале методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией. Для количественного теста проводился расчет концентрации копий ДНК ВЭБ на стандартное количество клеток (10⁵) в контрольных и исследуемых образцах с перерасчетом в логарифмах по формуле: $\lg \{ \text{число копий ДНК ВЭБ в ПЦР-пробе} / \text{число копий ДНК Glob в ПЦР-пробе} \} \times 2 \cdot 10^5 = \lg \text{ копий ДНК ВЭБ на } 10^5 \text{ клеток}$.

Для определения специфических антител к антигенам литической инфекции ВЭБ (IgG и IgA к ВКА и IgG к комплексу РА) проводился забор венозной крови. Методом непрямой иммунофлюоресценции (Henle W., Henle G., 1979) в сыворотке крови обследуемых лиц определяли уровни специфических антител к антигенам ВЭБ (IgG и IgA к ВКА, IgG к комплексу РА). Диагностически значимым титром антител IgG к ВКА считали титр более

или равный 1:320, IgA к ВКА – более или равный 1:10, IgG к комплексу РА – более или равный 1:10.

Статистическую обработку проводили с применением пакета статистических программ Statistica 8.0. Результаты представлены в виде медианы с интерквартильным размахом, Me (Q₂₅-Q₇₅). Значимость различий между группами, если признак был количественным, оценивали с использованием критерия Манна-Уитни. Односторонний критерий Фишера или критерий Хи-квадрат применяли для оценки значимости различий между группами по качественным признакам. Различия считались значимыми при p<0,05. Прогностическая значимость признаков в отношении общей и безрецидивной выживаемости у больных раком желудка оценена с использованием программы Survival Analysis, STATISTICA 8.0. Кривые кумулятивной выживаемости строились по методу Каплана-Майера. Значимость различий в выживаемости между группами оценена по критерию Гехана-Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота встречаемости специфических IgG к ВЭБ в сыворотке крови у больных с диспластическими и метапластическими изменениями СОЖ

Для оценки роли ВЭБ в развитии метапластических и диспластических изменений в слизистой желудка была изучена частота встречаемости этих морфологических признаков в зависимости от титров иммуноглобулинов к ВЭБ. Была выявлена взаимосвязь встречаемости титра IgG к ВКА с выраженностью воспалительной реакции СОЖ. Отсутствие или низкие титры антител чаще встречались у больных со слабой и умеренной выраженностью воспаления в СОЖ (табл. 1.). Высокие титры IgG к ВКА достоверно чаще встречались у больных с выраженной активностью воспаления в СОЖ. Какой-либо связи титра IgG к ВКА со степенью дисплазии и наличием КМ не выявлено.

Таблица 1 - Частота встречаемости титра IgG к ВКА в сыворотке крови в зависимости от наличия КМ, степени дисплазии и выраженности воспаления в слизистой оболочке желудка у больных с диспластическими изменениями слизистой оболочки желудка

Параметр	Титр Ig G к ВКА		P
	<1:160	≥1:160	
Наличие дисплазии:			
Д I, n=36	25 (69%)	11 (31%)	>0,05
Д II- III, n=16	10 (63%)	6 (37%)	
Наличие КМ:			
Нет КМ, n=30	22 (74%)	8 (31%)	>0,05
КМ, n=22	14 (64%)	8 (36%)	
Выраженность воспаления:			
Слабая и умеренная, n=25	21 (84%)	4 (16%)	<0,05
Выраженная, n=26	9 (35%)	17 (65%)	

Примечание: P<0,05 – достоверность различий в частоте встречаемости IgG к ВКА в сыворотке крови больных с диспластическими изменениями СОЖ с различной степенью воспаления в СОЖ.

Какой-либо зависимости титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ с наличием дисплазии, КМ и выраженностью воспаления не выявлено. Полученные результаты частично противоречат данным Schetter A J. et al (2008), которых была выявлена ассоциация высоких титров антител к ядерному антигену ВЭБ и антител к ВКА в сыворотке крови больных с хроническими заболеваниями СОЖ с риском, как возникновения, так и прогрессии дисплазии [Schetter A J. et al., 2008].

Частота встречаемости специфических иммуноглобулинов к ВЭБ в сыворотке крови и взаимосвязь с вирусной нагрузкой у больных раком желудка

В связи с тем, что выраженность гуморальных реакций на ВЭБ слабо зависела от степени диспластических изменений в СОЖ, мы сочли возможным объединить группы больных с дисплазиями (ДI – ДIII, n=52). Далее показатели гуморального иммунитета к ВЭБ, клеточный состав воспалительного инфильтрата СОЖ и инфицированность НР у больных раком желудка сравнивались с аналогичными показателями в общей группе больных с дисплазиями.

Анализ противовирусных антител в сыворотке крови показал, что у больных раком желудка чаще встречались более высокие титры IgG к ВКА ($>1:320$) и IgG к РА ($\geq 1:10$), чем у больных с диспластическими процессами в СОЖ. Частота встречаемости в сыворотке крови IgA к ВКА и титр этих иммуноглобулинов у пациентов с раком и дисплазиями не различались.

Нами была проанализирована встречаемость различных титров противовирусных иммуноглобулинов у больных раком желудка в зависимости от локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли. Проведенный анализ показал, что среди больных с аденокарциномой высокие титры IgG к ВКА ВЭБ ассоциировались с формой роста опухоли: при экзофитной и экзофитно-язвенной форме роста опухоли высокие титры антител достоверно чаще встречались, чем у больных с инфильтративной и инфильтративно-язвенной формой роста опухоли ($p < 0,05$). Выявлены статистически значимые различия во встречаемости IgA к ВКА ВЭБ у больных раком желудка с различной локализацией опухолевого процесса. Более высокие титры антител чаще встречались при локализации опухоли в кардиальном отделе и теле желудка (табл.2-3). Встречаемость IgG к РА ВЭБ у больных раком желудка не зависела от степени дифференцировки, локализации и формы роста опухоли. Полученные данные не противоречат результатам исследований Гончаровой Е.В. (2001), Kim B. et al. (2010), Murphy G. et al.(2009), Truong C. D. (2009), в которых было показано, что ВЭБ-позитивные карциномы, при которых обычно выявляются высокие титры специфических иммуноглобулинов к ВЭБ, чаще локализуются в кардиальном отделе и теле желудка, практически не встречаются в антральном отделе и чаще имеют умеренную, реже - низкую степень дифференцировки [Гончарова Е.В. 2001, Kim B. et al. 2010, Murphy G. et al. 2009, Truong C. D. 2009].

Таблица 2 - Частота встречаемости титров IgG к ВКА у больных раком желудка в зависимости от локализации, степени дифференцировки и формы роста опухоли

Показатели, n	Титр IgG к ВКА ВЭБ		
	<1:320	≥1:320	P
Степень дифференцировки:			
G1/G2, n = 22	16 (72%)	6(28%)	>0,05
G3, n= 26	15(55,5%)	11(45,5%)	
Локализация:			
Антральный отдел, n=16	13(81%)	3(19%)	>0,05
Кардия и тело желудка, n=32	20(62%)	12(38%)	
Форма роста:			
Инфильтративная и язвенно-инфильтративная, n=32	31(96%)	1(4%)	<0,05
Экзофитная и экзофитно-изъязвленная, n=18	11(61%)	7(39%)	

Примечание: P<0,05 – достоверность различий в частоте встречаемости IgG к ВКА в сыворотке крови больных раком желудка с различными формами роста опухоли.

Таблица 3 - Частота встречаемости титров IgA к ВКА у больных раком желудка в зависимости от локализации, стадии дифференцировки и формы роста опухоли

Показатели, n	Титр IgA к ВКА ВЭБ		
	Антитела не выявлены	≥1:10	P
Степень дифференцировки:			
G1/G2, n = 22	12 (75%)	10 (25%)	>0,05
G3, n= 26	17 (65%)	9 (35%)	
Локализация:			
Антральный отдел, n=16	14(87,5%)	2(12,5%)	<0,05
Кардия и тело желудка, n=32	15 (47%)	17(53%)	
Форма роста:			
Инфильтративная и язвенно-инфильтративная, n=32	20 (62%)	12(38%)	>0,05
Экзофитная и экзофитно-изъязвленная, n=18	10(55%)	8 (45%)	

Примечание: P<0,05 – достоверность различий в частоте встречаемости IgA к ВКА в сыворотке крови больных раком желудка с различной локализацией опухолевого процесса.

Оценка вирусной нагрузки ВЭБ в тканях выполняется в научных исследованиях достаточно недавно. Золотым стандартом детектирования ВЭБ в биологическом материале является определение вирусных РНК – EBER1 и EBER2 методом гибридизации *in situ* [Гончарова Е.В., 2001, Матвеевко О.А., 2013]. По данным Ryan J.L. et al. (2009) оценка EBERs хорошо коррелировала с данными по экспрессии фрагментов вирусной ДНК ВЭБ и вирусной нагрузке [Ryan J.L. et al. 2009]. Однако в настоящее время четко не сформулированы пороговые значения при определении вирусной нагрузки и критерии вирус-позитивности.

В зависимости от уровня вирусной нагрузки ВЭБ в гастробиоптатах все больные раком желудка были распределены нами на 2 группы: слабая степень вирусной нагрузки (менее 3) и высокая степень нагрузки (≥ 3). Анализ показал, что в большинстве случаев в гастробиоптатах опухоли вирусная нагрузка не выявлена или она была слабо выраженной (n=48), а высокая нагрузка ВЭБ отмечена только у 6 обследованных пациентов. Нами проанализированы показатели титров IgG к ВКА, IgA к ВКА и IgG к РА в сыворотке крови больных раком желудка в зависимости от степени вирусной нагрузки в гастробиоптатах. Оказалось, что имеется только тенденция к более частой встречаемости низких титров всех трех типов антител при незначимой вирусной нагрузке и более высокой встречаемости высоких титров антител при высокой вирусной нагрузке. По-видимому, это обусловлено как недостаточно объемной для таких исследований выборкой, так и, возможно, особенностями противовирусного иммунитета больных раком желудка.

Взаимосвязь НР-инфекции и уровня гуморального иммунитета к ВЭБ с уровнем вирусной нагрузки ВЭБ у больных с диспластическими изменениями СОЖ и раком желудка

Значение важнейших инфекционных патогенетических факторов рака желудка интенсивно обсуждается в литературе. Хроническая, длительно существующая персистирующая хеликобактерная инфекция является доказанным фактором риска развития диспластических изменений СОЖ, как правило, предшествующих раку желудка [Маев И.В., 20004, 2006, Баранская Е.К. 2002, Пасечников В.Д., 2006, Котелевец С. М., 2007, Хомерики С., 2001]. У больных с диспластическими изменениями СОЖ выявлена четкая взаимосвязь титра всех трех классов Ig с наличием НР-инфекции. Для больных с предопухолевыми изменениями СОЖ без НР-инфекции характерны низкие титры специфических иммуноглобулинов к ВЭБ. Для НР-инфицированных лиц была отмечена высокая встречаемость IgG к ВКА в титре более 1:160, IgA к ВКА и IgG к РА в титре 1:10 (p<0,05), табл. 4. По-видимому, в плане гастроканцерогенеза имеется определенная кооперация между исследуемыми инфектами - ВЭБ и НР. В этом аспекте необходимо также отметить исследование Матвеевко О.А. (2013) в котором онкомаркеры ВЭБ (EBERs-позитивные ткани) выявлены на самых ранних этапах патологического процесса в эпителиальных клетках СОЖ, а именно, у 24% больных хроническими атрофическим гастритом.

Таблица 4 - Титр IgG к ВКА ВЭБ в сыворотке крови у больных с диспластическими изменениями СОЖ в зависимости от наличия НР-инфекции

Наличие НР-инфекции в СОЖ	Титр IgG к ВКА		
	<1:160	$\geq 1:160$	P
Нр-позитивные, n= 29 (56%)	11 (38%)	18 (62%)	<0,05
Нр-негативные, n=23 (44%)	22 (96%)	1 (4%)	

Примечание: P<0,05 – достоверность различий в частоте встречаемости IgG к ВКА в сыворотке крови больных с диспластическими изменениями СОЖ с различным НР-статусом.

У НР-положительных больных с диспластическими изменениями СОЖ значительно чаще антитела IgA к ВКА и IgG к РА встречались в высоком титре, а у НР-отрицательных в 83% и 87% случаев, соответственно, данные антитела не выявлены.

Изучение биоптатов у больных раком желудка показало, что колонизация СОЖ хеликобактериями встречалась у них реже (34%), чем при диспластических изменениях (56), но титры определяемых Ig к ВЭБ были более высокие (более 1:640), табл.5. В то же время для НР-положительных больных раком были характерны более низкие концентрации IgG к ВКА ВЭБ, чем у пациентов без носительства НР. У 68% НР-отрицательных больных раком желудка титр IgG к ВКА в крови принимал максимальные значения (1:640).

Таблица 5 - Титр IgG к ВКА в сыворотке крови у больных раком желудка в зависимости от наличия НР-инфекции

Наличие НР-инфекции в СОЖ	Титр IgG к ВКА		
	<1:320	≥1:320	P
Нр-положительные, n= 16 (34%)	13 (81%)	3 (19%)	<0,05
Нр-отрицательные, n=31 (66%)	10(32%)	21(68%)	

Примечание: P<0,05 – достоверность различий в частоте встречаемости IgG к РА в сыворотке крови больных раком желудка с различным НР-статусом.

Таким образом, на представленной выборке больных раком желудка нами выявлена только связь встречаемости IgG к ВКА с отсутствием либо наличием НР-инфекции. Частота встречаемости титров других типов иммуноглобулинов к ВЭБ не зависела от НР-статуса больного.

Данные по встречаемости НР-инфекции у больных раком желудка с различной вирусной нагрузкой ВЭБ представлены на рисунке 1. Всего было проанализировано 21 случай НР-положительного РЖ и 29 случаев НР-отрицательного РЖ с различной вирусной нагрузкой. Проведенный анализ показал, что высокий уровень вирусной нагрузки не встречался в НР-положительных раках, а выявлялся только в НР-отрицательных РЖ (у 5 больных из 29) (p<0,05).

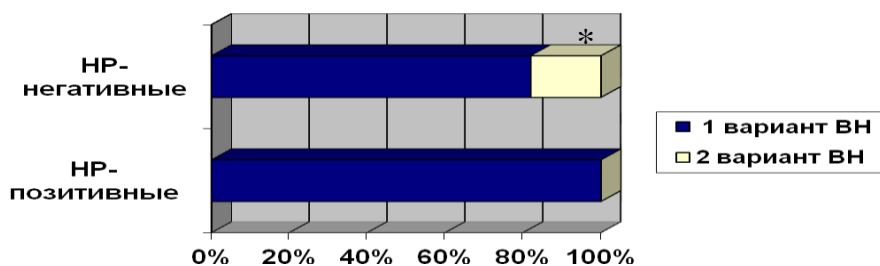


Рисунок 1 – Встречаемость НР-инфекции у больных раком желудка с различной вирусной нагрузкой (ВН) ВЭБ. Примечание - 1 вариант вирусной нагрузки (ВН) – Ig копий ДНК EBV на 10⁵ клеток менее 3; 2 вариант ВН – Ig копий ДНК EBV на 10⁵ клеток более 3. * - достоверность различий во встречаемости 2 варианта

Таким образом, в нашем исследовании преобладали НР-отрицательные больные раком желудка III-IV стадии, что согласуется с литературными данными, согласно которым при раннем раке желудка Н. pylori выявляется в 85-100%, при раннем раке диффузного типа –

менее чем в половине случаев, при запущенных раках инфицированность *H. pylori* снижалась [Мерабишвили, 2001, Щепотин И., Endo S. et al., 1995].

Взаимосвязь состава клеточного инфильтрата с уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ у больных с диспластическими изменениями СОЖ и раком желудка

Известно, что для больных с НР-ассоциированными хроническими гастритом характерна лимфо-плазмоцитарная инфильтрация СОЖ, в случае обострения – с нейтрофильным компонентом [Сальников А. В., 1999, Павлович И.М., 2008, Панкова О.В., 1997]. Согласно нашим данным, у больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра антител IgG к ВКА происходили изменения клеточного состава инфильтрата, выражающиеся в существенном снижении количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и увеличении количества эозинофилов и плазмоцитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в составе клеточного инфильтрата достоверно падает количество нейтрофилов. При этом характер инфильтрата оставался лимфо-плазмоцитарным (рис. 2, 3, 4).

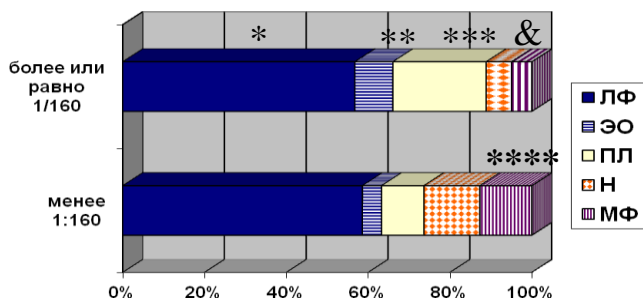


Рисунок 2 – Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgG к ВКА. Примечание: ЛФ – лимфоциты, ЭО – эозинофилы, ПЛ – плазмоциты, Н – нейтрофилы, МФ – макрофаги; * - достоверность различий по сравнению с количеством лимфоцитов при титре IgG к ВКА менее 1:160, ** - достоверность различий по сравнению с количеством эозинофилов при титре IgG к ВКА менее 1:160; *** - достоверность различий по сравнению с количеством плазмоцитов при титре IgG к ВКА менее 1:160; & -достоверность различий по сравнению с количеством нейтрофилов при титре IgG к ВКА менее 1:160; **** - достоверность различий по сравнению с количеством макрофагов при титре IgG к ВКА более или равном 1:160.

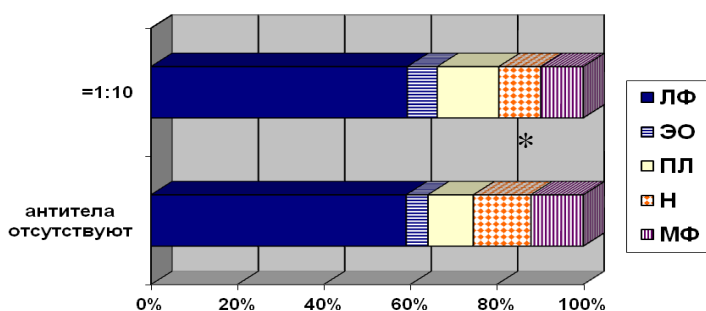


Рисунок 3 - Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от титра IgA к ВКА в сыворотке крови у больных с диспластическими процессами. Примечание: * - достоверность различия в количестве нейтрофилов при отсутствии IgA к ВКА, $p < 0,05$.

Изучение воспалительного инфильтрата в СОЖ при диспластических изменениях в зависимости от титра IgA к ВКА и IgG к РА выявил увеличение показателя нейтрофилов при отсутствии этих антител (рис.3, 4).

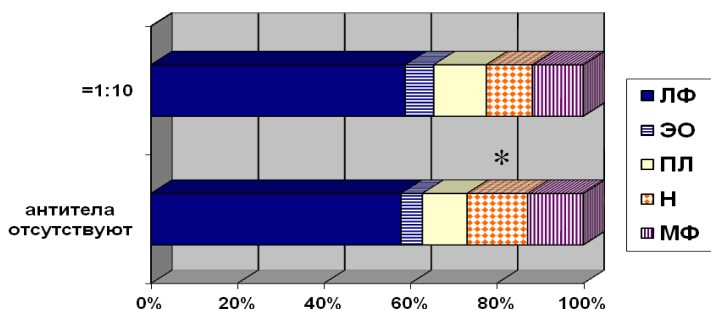


Рисунок 4 – Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от титра IgG к РА у больных с диспластическими процессами. * - достоверность различий по сравнению с количеством нейтрофилов при отсутствии IgG к РА ВЭБ, $p < 0,05$.

Таким образом, у больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра антител к IgG к ВКА происходят изменения клеточного состава инфильтрата, выражающиеся в существенном снижении количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и увеличении количества эозинофилов и плазмоцитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в составе клеточного инфильтрата достоверно падает количество нейтрофилов.

Десятилетний мониторинг пациентов с язвенной болезнью желудка привел к выводу, что при многолетних персистирующих язвах наблюдаются два стабильных признака: *H. pylori*-инфекция и повышенная эозинофильная инфильтрация, либо сочетание этих факторов [Нуфтуллина Г. М., 1999]. Тканевый пул эозинофилов значительно превышает их численность в крови. В эозинофилах содержится значительное количество гранул, основным компонентом которых является главный щелочной белок, а также перекиси, обладающие бактерицидной активностью [Kato M. et al., 2001, Gleich G. J. et al., 1989]. Главный щелочной белок составляет 55% от остальных протеинов способен активировать тучные клетки, нейтрализовать гепарин, обладает свойствами энзимов. Эозинофилы и тучные клетки участвуют в иммунном ответе на НР, но их роль в гастроканцерогенезе точно не установлена. По данным Piazuelo M. (2008) эозинофилы и тучные клетки играют двойственную роль: в области с низким риском рака желудка повышенная плотность эозинофилов, по-видимому, ассоциирована с преимущественно Th2-ответом и канцеропротективным эффектом; в области с высоким риском эозинофилы, наоборот, по-видимому, способствуют Th1-иммунному ответу в СОЖ, что ассоциировано с развитием предраковых изменений [Piazuelo M., 2008]. Увеличение числа эозинофилов в гастробиоптатах при диспластических процессах, полученное в ходе наших исследований, вероятно, является негативным прогностическим признаком. В инфильтрате СОЖ также обычно находят плазматические клетки, продуцирующие IgA и IgG. Увеличение плазмоцитов в инфильтрате СОЖ, отмеченное нами, характерно для НР-ассоциированного гастрита.

Анализ состава клеточного инфильтрата в зависимости от уровня гуморального иммунитета к ВЭБ у больных раком желудка показал, что у больных с низкими титрами IgG к ВКА число плазмоцитов в воспалительном инфильтрате был достоверно выше, чем у лиц с высоким содержанием IgG к ВКА ($\geq 1:320$). В то же время у больных раком желудка, имеющих титр IgG к ВКА $\geq 1:320$, количество эозинофилов было значительно выше по сравнению с больными с более высокими титрами IgG к ВКА (рис. 5).

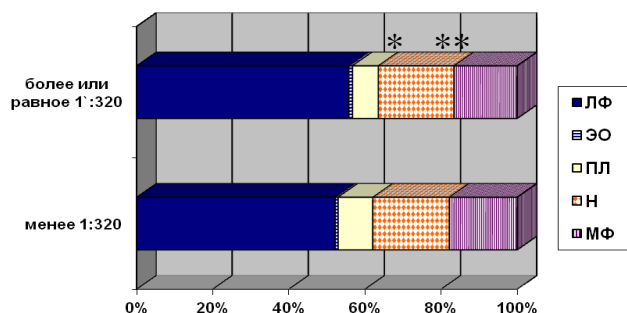


Рисунок 5 – Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgG к ВКА у больных раком желудка. Примечание: * - достоверность различий в количестве эозинофилов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА $\geq 1:320$, $p < 0,05$; ** - достоверность различий в количестве плазмоцитов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА 1:320, $p < 0,05$.

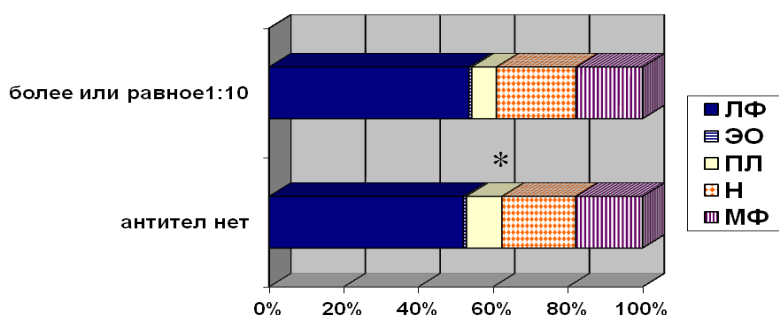


Рисунок 6 – Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgA к ВКА у больных раком желудка. Примечание: * - достоверность различий в количестве плазмоцитов по сравнению с больными РЖ, имеющими титр IgA к ВКА $\geq 1:10$, $p < 0,05$

Нами выявлено снижение количества плазмоцитов в клеточном инфильтрате опухоли больных раком желудка с высокими титрами IgA к ВКА, по сравнению с больными, не имеющими антител этого класса (рис.6). Зависимости компонентов воспалительного инфильтрата СОЖ от уровня IgG к РА в сыворотке крови у больных раком желудка не выявлено.

Анализ взаимосвязи вирусной нагрузки ВЭБ с составом клеточного инфильтрата у больных раком желудка показал, что общая клеточность не зависела от степени вирусной нагрузки. У больных с первым вариантом она составила 4421 (4157-4589) клеток на мм^2 , со вторым вариантом - 4421 (4157-4589) клеток на мм^2 . Различия в составе воспалительного инфильтрата опухоли желудка касались количества нейтрофилов. У больных с высокой вирусной нагрузкой число нейтрофилов возрастало до 25% общей клеточности, в то время как у больных с незначимой вирусной нагрузкой или ее отсутствием их доля составила 19,7%. Таким образом, различия в составе воспалительного инфильтрата у больных раком желудка касались количества нейтрофилов, плазмоцитов и эозинофилов. У больных с высокой вирусной нагрузкой в опухолевой ткани возрастало число нейтрофилов, одновременно при высоких титрах IgG к ВКА снижалось число плазмоцитов и возрастало количество эозинофилов в СОЖ. Высокие титры IgA к ВКА сочетались со снижением количества плазмоцитов в клеточном инфильтрате опухоли. Зависимости состава

воспалительного инфильтрата СОЖ от уровня IgG к РА в сыворотке крови у больных раком желудка не выявлено.

В целом можно сказать, что выявление высоких титров антител к ВКА у больных РЖ ассоциировалось со снижением количества эозинофилов, плазмочитов и нейтрофилов и некоторым увеличением доли лимфоцитов в инфильтрате, что соответствует данным Grogg K. et al. (2003), в которых было показано, что ВЭБ-позитивные злокачественные опухоли желудка имели большее количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов по сравнению с ВЭБ-негативными, авторы их называли “богатые лимфоцитами карциномы”, при этом для таких опухолей была характерна высокая частота микросателлитных нестабильностей [Grogg K. et al., 2003].

Прогностическая значимость уровня гуморального иммунитета к ВЭБ и уровня вирусной нагрузки, а также инфицированности *Helicobacter pylori* у больных раком желудка

При анализе прогностической значимости параметров, ассоциированных с инфекционными агентами, наиболее тесно вовлеченными в гастроканцерогенез, нами было выявлено, что только концентрация IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови имеет прогностическую ценность. Так, больные РЖ III-IV стадии с отсутствием IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными с титрами IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови $\geq 1:10$. Двухлетняя общая выживаемость у больных с отсутствием IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови составила $43,2 \pm 1,7\%$, а у больных с титрами IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови $\geq 1:10$ – $12,1 \pm 1,5\%$, трехлетняя общая – $37,7 \pm 1,9\%$ и $8,7 \pm 0,9\%$ (рис.7).

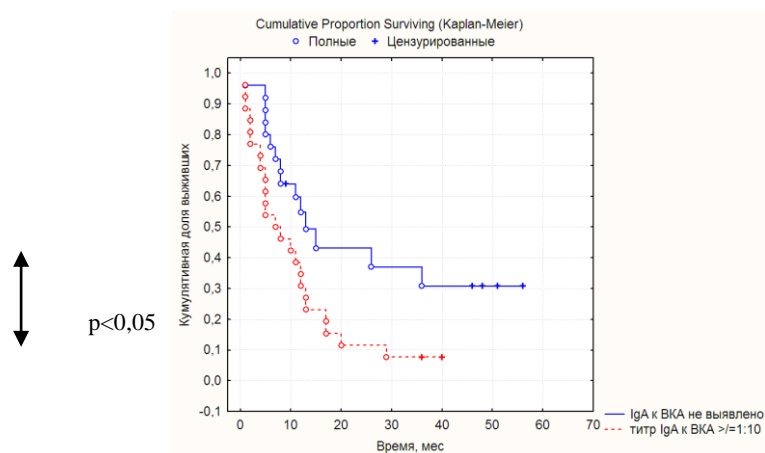


Рисунок 7 – Общая выживаемость больных РЖ с различными титрами IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови. Примечание: сплошная линия – IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови не выявлялись, пунктирная линия – IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови $\geq 1:10$. По оси абсцисс – время после оперативного этапа лечения (мес.), по оси ординат – кумулятивная выживаемость, рассчитанная по методу Каплан-Мейера.

Согласно результатам проведенного однофакторного анализа [Grogg K. et al., 2003], в группу с высокой выживаемостью и хорошим прогнозом входили больные, имеющие следующие значимые параметры: ранняя стадия, экзофитная форма роста, повышенное количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и высокая частота микросателлитных нестабильностей. В других же исследованиях, в том числе и мета-аналитических, не было выявлено взаимосвязи ВЭБ-позитивности со стадией, глубиной инвазии опухоли, степенью поражения лимфатических узлов и другими традиционными прогностическими факторами [J.H. Lee et al., 2009, G. Murphy et al., 2009]. Наше исследование также не выявило

прогностически благоприятных признаков ни по степени вирусной нагрузки, ни по форме роста, ни по гистотипу и локализации опухоли.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали важную роль инфекционной составляющей (наличие детектируемой НР-инфекции и (или) ВЭБ) в развитии предопухолевых заболеваний и рака желудка. Определение титра специфических иммуноглобулинов к ВЭБ в сыворотке крови и вирусной нагрузки в гастробиоптатах, а также оценка состава клеточного инфильтрата в СОЖ необходимы для динамического наблюдения за пациентами с предопухоловой патологией.

ВЫВОДЫ:

1. Высокие титры IgG к ВКА достоверно чаще встречались у больных с высокой активностью воспаления в СОЖ (в 65%) по сравнению больными с низкой и умеренной степенью воспаления (16 %). Какой-либо связи титра IgG к ВКА и IgG к РА ВЭБ со степенью дисплазии, наличием кишечной метаплазии и активностью воспаления не выявлено.
2. У больных раком желудка высокие титры IgG к ВКА ВЭБ в сыворотке крови ассоциировались с формой экзофитной и экзофитно-изъязвленной формой роста опухоли. Более высокие титры IgA к ВКА ВЭБ чаще встречались при локализации опухоли в кардиальном отделе и теле желудка (в 53% случаев), по сравнению с антральным отделом (12,5%). Встречаемость IgG к РА ВЭБ у больных раком желудка не зависела от степени дифференцировки, локализации и формы роста опухоли.
3. У больных с диспластическими изменениями в СОЖ без НР-инфекции характерны низкие титры специфических иммуноглобулинов к ВЭБ, у НР-инфицированных лиц отмечается высокая встречаемость IgG к ВКА в титре более 1:160, IgA к ВКА и IgG к РА в титре $\geq 1:10$ ($p < 0,05$). У больных раком желудка выявлена связь встречаемости высокого титра IgG к ВКА $\geq 1:320$ и высокой вирусной нагрузки IgEBV на 10^5 клеток более 3 с отсутствием НР-инфекции.
4. У больных с диспластическими изменениями СОЖ высокий титр антител к IgG к ВКА (более или равный 1:160) сочетается со снижением количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов, и повышением количества эозинофилов и плазмоцитов в воспалительном инфильтрате, а высокие титры антител к IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ ($\geq 1:10$) - со снижением плотности нейтрофилов.
5. У больных раком желудка с высокой вирусной нагрузкой в опухолевой ткани возрастало число нейтрофилов, одновременно при высоких титрах IgG и IgA к ВКА снижалось число плазмоцитов и возрастало количество эозинофилов в инфильтрате. Зависимости состава воспалительного инфильтрата СОЖ от уровня IgG к РА в сыворотке крови у больных раком желудка не выявлено.
6. Больные РЖ III-IV стадии с отсутствием IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови имели лучшие показатели выживаемости по сравнению с больными с титрами IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови $\geq 1:10$. Двухлетняя общая выживаемость у больных с отсутствием IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови составила $43,2 \pm 1,7\%$, а у больных с титрами IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови $\geq 1:10$ – $12,1 \pm 1,5\%$, трехлетняя общая – $37,7 \pm 1,9\%$ и $8,7 \pm 0,9\%$, соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня IgA к ВКА ВЭБ в сыворотке крови больных раком желудка является дополнительным молекулярным фактором прогноза выживаемости больных с III-IV стадией, что позволит оптимизировать тактику лечения данной категории больных.
2. Повышение уровня IgG к ВКА можно рассматривать как прогностический критерий прогрессирования предопухоловой патологии желудка.

3. Наличие высоких титров IgA к ВКА может использоваться как критерий формирования группы повышенного риска по раку желудка с локализацией в кардиальном отделе и теле желудка.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Комарова, Т.В. Изменения слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ после предоперационной химиотерапии у больных раком легкого: сборник научных трудов [Текст] / М. Б. Каракешишева, М.В. Вусик, В. А. Евтушенко, Т.В. Комарова, А. Ю. Добродеев // Пятый съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда. Ташкент, 14-16 мая 2008 г. - Ташкент: Б. и, 2008. - С. 193.
2. Комарова, Т.В. Новый подход к исследованию хромосомных нарушений в тканях предраковых заболеваний желудка [Текст] / О. А. Матвеев, Л. Н. Уразова, А. Д. Черемных, Т.В. Комарова, И. Н. Лебедев // Опыт научно-технического и инновационного сотрудничества Томской области и Тайваня: сборник материалов Сибирско-Тайваньского форума: В 2 т. Томск, 16-17 сентября 2009 г. - С. 119-120.
3. Комарова, Т.В. Формирование групп повышенного онкологического риска среди пациентов с предопухоловой патологией желудка [Текст] / Т. В. Комарова, М.В. Вусик, В. А. Евтушенко, Р. И. Плешко // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2009. - Прил. №2. - С. 102-103. - материалы Российской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 30-летию НИИ онкологии СО РАМН "Современная онкология: достижения и перспективы развития" 10-11 сентября 2009, г. Томск.
4. Авдеенко, Т.В. Современные подходы к формированию группы повышенного риска по раку желудка на основании эндоскопических, морфологических, вирусологических исследований [Текст] / Т. В. Авдеенко, М.В. Вусик, В. А. Евтушенко, Р. И. Плешко, Л.Н. Уразова // Инновации РАН - 2009: материалы ежегодной научно-практической конференции / сост. С. Г. Псахье [и др.]. - Томск, 2009. - С. 514-515.
5. Авдеенко, Т.В. Роль вируса Эпштейна-Барр в формировании групп повышенного онкологического риска среди пациентов с предопухоловой патологией желудка [Текст] / Г. Н. Мансурова, Т. В. Авдеенко, М.В. Вусик, Л. Н. Уразова, В. А. Евтушенко, Матвиенко О. А. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2010. - Прил. № 1. - С. 10. - материалы пятой региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н. В. Васильева "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии" 23 апреля 2010 г.
6. Авдеенко, Т.В. Выявление *H. pylori* и вируса Эпштейна-Барр в опухолевой ткани больных раком желудка [Текст] / Г. Н. Мансурова, О. А. Матвеев, Т. В. Авдеенко // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2010. - Прил. № 1. - С. 73-74. - материалы пятой региональной конференции молодых ученых-онкологов им. академика РАМН Н. В. Васильева "Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии" 23 апреля 2010 г.
7. Авдеенко, Т.В. Частота выявляемости вируса Эпштейна-Барр у пациентов с предопухоловой патологией желудка [Текст] / Т. В. Авдеенко, М.В. Вусик, Л. Н. Уразова, В. А. Евтушенко, Матвиенко О. А. // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2010. - Прил. № 2. - С. 5. - Материалы российской научно-практической конференции "Современные эндоскопические технологии в онкологии", 27-28 мая 2010 г.
8. Авдеенко, Т.В. Характеристика воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у больных с предопухоловыми заболеваниями желудка [Текст] / М. В. Вусик, М. Б. Каракешишева, В.А. Евтушенко, Р. И. Плешко, Т.В. Авдеенко // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2010. - Прил. № 2. - С. 17-18. - Материалы российской научно-практической конференции "Современные эндоскопические технологии в онкологии", 27-28 мая 2010 г.

9. Авдеенко, Т.В. Молекулярно-цитогенетический анализ тканей предопухолевых заболеваний желудка [Текст] / О. А. Матвеевко, Л. Н. Уразова, М.В. Вусик, Т. В. Авдеенко, И. Н. Лебедев, А.Д. Черемных // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2010. - Прил. № 2. - С. 33. - Материалы российской научно-практической конференции "Современные эндоскопические технологии в онкологии", 27-28 мая 2010 г.
10. Авдеенко, Т.В. Хромосомные aberrации в тканях желудка при хроническом эрозивном гастрите как потенциальный маркер ранней злокачественной трансформации клеток [Текст] / О.А. Матвеевко, Л.Н. Уразова, М.В. Вусик, Т.В. Авдеенко, А.Д. Черемных, И.Н. Лебедев // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. – 2010. - №5. – С. 27-31.
11. Авдеенко, Т.В. Роль клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями желудка [Текст] / Т. В. Авдеенко, М. В. Вусик, Р. И. Плешко, М. Б. Каракешишева, В. А. Евтушенко // Актуальные вопросы онкологии: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию онкологической службы Красноярского края, 17 декабря 2010 г. - Красноярск: КрасГМУ, 2010. - С. 13-14.
12. Авдеенко, Т.В. Эндоскопические технологии в онкологической клинике [Текст] / М. В. Вусик, Т. В. Авдеенко, М. Б. Каракешишева, В. А. Евтушенко // Актуальные вопросы онкологии: материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 65-летию онкологической службы Красноярского края, 17 декабря 2010 г. - Красноярск: КрасГМУ, 2010. - С. 47-48.
13. Авдеенко, Т. В. Критерии формирования групп риска по раку желудка [Текст] / Т. В. Авдеенко // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. - 2011. - Прил. №1. - С. 7. - Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии: VI региональная конференция молодых ученых-онкологов, посвященная памяти академика РАМН Н. В. Васильева; 28 апреля 2011 г.
14. Авдеенко, Т.В. Роль инфекционной составляющей и воспалительного инфильтрата в патогенезе рака желудка [Текст] / Т.В.Авдеенко, М.В. Вусик, Р.И. Плешко, В.А. Евтушенко, О.А. Матвеевко // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. – 2011. - №3. – С. 79-86.
15. Авдеенко, Т. В. Предопухолевая патология желудка и ее связь с вирусом Эпштейна-Барр [Мультимедиа] / Т. В. Авдеенко, М. В. Вусик, Л. Н. Уразова, О. А. Матвеевко. - // Седьмой съезд онкологов и радиологов стран СНГ: материалы съезда / (Томск). - Астана, 2012. - С. 120-121.
16. Авдеенко, Т.В. Состояние надэпителиального слизистого слоя при дисплазии слизистой оболочки желудка 2-3 степени и раке желудка различных гистологических вариантов [Текст] / М.В. Вусик, В.А. Евтушенко, М.Б. Каракешишева, Н.А. Кривова, Т.В. Авдеенко, Р.И. Плешко // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. – 2012. - №1. – С. 10-13.
17. Авдеенко, Т.В. Особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком, ассоциированными с вирусом Эпштейна-Барр [Текст] / М.В. Вусик, Р.И. Плешко, Т.В. Авдеенко, О.В.Черемисина, Л.Н. Уразова, Н.В. Юнусова // Сибирский онкологический журнал: научно-практическое издание. – 2014. - №6. – С. 33-39.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВН – вирусная нагрузка
ВКА – вирусный капсидный антиген вируса Эпштейна Барр
ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения;
ВЭБ – вирус Эпштейна-Барр;
ДПК – двенадцатиперстная кишка;
ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;
ИЛ – интерлейкины;
КМ – кишечная метаплазия;
ЛФ - лимфоциты
МИФ - фактор, ингибирующий миграцию макрофагов;
МФ – макрофаги
НФ – нейтрофилы
ПФ - плазмоциты
ПЦР – полимеразная цепная реакция;
ПЯЛ – полиморфноядерные лейкоциты;
РА – ранние антигены вируса Эпштейна Барр;
СОЖ – слизистая оболочка желудка;
ЭО – эозинофилы;
ЕВЕР – малые вирусные РНК ВЭБ
ЕВНА-LP, ЕВНА-1 и ЕВНА-2 – ядерные белки ВЭБ
НР – *Helicobacter pylori*;
LMP-1, LMP-2A, LMP-2B – мембранные белки вируса
рН – водородный показатель.

Автор выражает глубокую благодарность руководителю лаборатории онковирусологии д.б.н., профессору Уразовой Л. Н., руководителю лаборатории патанатомии, профессору, д.м.н. Перельмутеру В. М. и ведущему научному сотруднику лаборатории биохимии опухолей, д.м.н. Юнусовой Н.В. за большую практическую помощь в выполнении диссертационной работы и высказанные ценные рекомендации.