

HELICOBACTER PYLORI И ДИСБИОЗ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Чудайкин А.Н., Матвеева Л.В., Солдатова А.А., Туркова Н.И., Костина Ю.А.

ФГБОУ ВО «МГУ им. Н. П. Огарёва», Саранск, e-mail: ch-alex-n13@rambler.ru

С целью изучения патогенетических изменений пристеночной микробиоты желудка обследовали 90 больных раком желудка в сравнении с клинически здоровыми добровольцами и больными с обострением атрофического гастрита. Инфицирование обследуемых лиц *Helicobacter pylori* определяли комплексом методов. Микроскопия мазков-отпечатков гастробиоптатов выявила наличие хеликобактерий как у здоровых лиц, так и в группах сравнения, клетки дрожжеподобных грибов определялись только у обследованных пациентов. Полученные результаты демонстрируют увеличение частоты высеваемости представителей мукозной микробиоты желудка при распространенном атрофическом и опухолевом процессах относительно здоровых лиц. Прогрессирование рака желудка сочеталось с ростом обсемененности слизистой оболочки желудка микроорганизмами родов *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veilonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, уменьшением встречаемости и численности *Lactobacillus* species. Высеваемость *Helicobacter pylori* падала при увеличении стадии рака желудка, но превалировала относительно здоровых лиц на 30–20%. Контаминация *Corynebacterium* species на II–III стадиях рака желудка повышалась, на IV стадии опухолевого процесса и при атрофическом гастрите уменьшалась, выявленная общность может определяться схожестью морфофункциональных изменений. При прогрессировании рака желудка нарастала сила прямой взаимосвязи численности *Helicobacter pylori* и *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* species, *Prevotella* species.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, микробиота, дисбиоз, рак желудка, атрофический гастрит.

HELICOBACTER PYLORI AND DYSBIOSIS GASTRODUODENAL ZONE FOR GASTRIC CANCER

Chudaykin A.N., Matveeva L.V., Soldatova A.A., Turkova N.I., Kostina Yu.A.

National Research Mordovia State University, Saransk, e-mail: ch-alex-n13@rambler.ru

In order to study pathogenetic changes in the gastric wall microbiota, 90 patients with gastric cancer were examined in comparison with clinically healthy volunteers and patients with exacerbation of atrophic gastritis. The infection of the examined persons with *Helicobacter pylori* was determined by a set of methods. Microscopy of smear prints of gastrobiopaths revealed the presence of helicobacteria both in healthy individuals and in comparison groups, yeast-like fungi cells were detected only in the examined patients. The results obtained demonstrate an increase in the frequency of seeding of representatives of the mucosal microbiota of the stomach with widespread atrophic and tumor processes in relatively healthy individuals. The progression of gastric cancer was combined with an increase in the contamination of the gastric mucosa with microorganisms of the genera *Actinomyces*, *Candida*, *Micrococcus*, *Neisseria*, *Prevotella*, *Streptococcus*, *Veilonella*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, a decrease in the occurrence and abundance of *Lactobacillus* species. The seeding rate of *Helicobacter pylori* decreased with an increase in the stage of gastric cancer, but prevailed in relatively healthy individuals by 30–20%. Contamination of *Corynebacterium* species increased at the II–III stages of gastric cancer, decreased at the IV stage of the tumor process and with atrophic gastritis, the revealed commonality may be determined by the similarity of morphofunctional changes. With the progression of gastric cancer, the strength of the direct relationship between the numbers of *Helicobacter pylori* and *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* species, *Prevotella* species increased.

Keywords: *Helicobacter pylori*, microbiota, dysbiosis, gastric cancer, atrophic gastritis.

В последние годы активно изучаются количественный состав и функциональная активность микробиома человека в норме и при патологических процессах разной этиологии [1–3].

Выявлено [4], что в гастробиоптатах здоровых лиц *Helicobacter (H.) pylori* является наиболее распространенным представителем, за которым следуют виды, обычно встречающиеся в биотопах полости рта, при этом наблюдаются сходство в таксономических профилях и различия в функциональных. Ранее двумя основными родами, обнаруженными в желудке, считались бактерии родов *Streptococcus* и *Prevotella* [5].

Результаты исследований роли изменений микробиоты в канцерогенезе желудка достаточно противоречивы [3, 4, 6]. Обнаружено [4], что содержание *H. pylori* значимо выше в незлокачественных, чем в опухолевых тканях желудка. Исследование пациентов с хроническим гастритом и пациентов с гастрокарциномой с помощью количественной полимеразной цепной реакции [7] показало, что бактериальная нагрузка на слизистую оболочку желудка (СОЖ) превалировала при опухолевом процессе и положительно коррелировала с количеством *H. pylori*.

Установлено [6], что присутствие *H. pylori* в СОЖ прямо не влияет на биоразнообразие желудочной микробиоты, тогда как индуцированная *H. pylori* атрофия желудочных желез приводит к гипохлоргидрии и колонизации бактериями, грибами СОЖ, усиливая выработку канцерогенных N-нитрозосоединений и мутагенез эпителия [4, 6, 8]. Выявлено [9], что индекс микробного дисбиоза положительно коррелировал с видами рода *Helicobacter*.

В определенных условиях резидентные микроорганизмы могут вызывать воспаление, увеличение пролиферации клеток, изменение динамики стволовых клеток и, в итоге, нарушение целостности ДНК и иммунной регуляции, способствуя канцерогенезу [8]. Так, ранее при атрофическом гастрите и раке желудка была обнаружена прямая взаимосвязь ($p < 0,01$) титров суммарных антител (САТ) к CagA *H. pylori* и сывороточного уровня интерлейкина-17 [10], моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 [11] с превышением дискриминационного уровня иммунорегуляторными пептидами.

Цель исследования: изучить патогенетические изменения пристеночной микробиоты желудка при стадировании рака желудка.

Материал и методы исследования. При письменном согласии на участие в исследовании проведено комплексное обследование больных раком желудка – пациентов Мордовского республиканского онкологического диспансера, Онкологического диспансера № 4 г. Москвы, больных с обострением атрофического гастрита – пациентов поликлиники № 4 г. Саранска, городской поликлиники № 3 г. Москвы. Для корректного статистического анализа обследуемые пациенты были распределены в равнозначные по численности ($n=30$) группы сравнения: 1-я группа – больные с обострением атрофического гастрита, 2-я группа – онкобольные со II стадией рака желудка, 3-я группа – больные раком желудка III стадии, 4-я группа – больные раком желудка IV стадии. 30 клинически здоровых лиц без признаков

онкозаболевания и обострения гастропатологии на момент обследования составили контрольную (0-ю) группу.

В группах обследованных лиц значимых гендерно-возрастных различий не наблюдалось.

Прием антибактериальных препаратов в течение предшествующих 6 месяцев являлся критерием невключения в исследование.

Диагностику инфекции *H. pylori* осуществляли с помощью инвазивных (ХЕЛПИЛ-тест (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», Россия), цитологическое исследование мазков-отпечатков биоптатов, микробиологическое, гистологическое исследование биоптатов) и неинвазивных (ХЕЛИК-тест (ООО «Ассоциация Медицины и Аналитики», Россия), иммуноферментный анализ титра суммарных антител (IgG+IgM+IgA) к CagA *H. pylori*) методов.

Эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с забором биоптатов с пристеночной слизью проводилась у здоровых добровольцев в условиях поликлиник, у больных – при поступлении на амбулаторное или стационарное лечение.

При цитологическом и гистологическом исследовании препаратов оценивали наличие и степень обсемененности хеликобактериями: слабая, средняя, высокая с количеством микроорганизмов до 20, до 50 и больше 50 в поле зрения соответственно.

Мукозную микробиоту изучали микроскопическим и микробиологическим методами. Для культивирования использовали питательные среды производства ФБУН ГНЦ прикладной микробиологии и биотехнологии (Россия), «HiMedia Laboratories Pvt Ltd» (Индия): геликобактерный, желточно-солевой, кровяной агары, среды Китта–Тароцци, МРС, Сабуро, тиогликолевую, Эндо. Подсчитывали численность микроорганизмов по колониеобразующим единицам в 1 г материала (КОЕ/г) с учетом массы исследуемого материала и разведения. Диагностически значимым служил титр 10^3 КОЕ/г.

Титр САТ к CagA *H. pylori* в сыворотке крови оценивали иммуноферментным методом, используя тест-системы ЗАО «Вектор-Бест» (Россия).

При статистической обработке данных использовали подсчет медианы (Me), критерий Стьюдента, корреляционный анализ с расчетом коэффициента Спирмена (r_s).

Результаты исследования и их обсуждение. Микроскопия мазков-отпечатков гастробиоптатов выявила наличие хеликобактерий как в контрольной группе, так и в группах сравнения, клетки дрожжеподобных грибов определялись только у обследованных пациентов. Результаты совпали с данными ХЕЛИК- и ХЕЛПИЛ-тестов. Среди больных раком желудка при нарастании опухолевого процесса степень обсемененности хеликобактериями снижалась, дрожжеподобными грибами – повышалась (табл. 1).

Выявляемость хеликобактерий и дрожжеподобных грибов при микроскопии
гастробиоптатов (абс.; %)

Показатель		0-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Степень обсемененности хеликобактериями	слабая	10; 33,33%	10; 33,33%	10; 33,33%	11; 36,67%	12; 40%
	средняя	2; 6,67%	5; 16,67%	9; 30%	7; 23,33%	6; 20%
	высокая	0; 0%	3; 10%	2; 6,67%	1; 3,33%	0; 0%
Дрожжеподобные грибы		0; 0%	5; 16,67%	5; 16,67%	6; 20%	8; 26,67%

При бактериологическом исследовании клинически здоровых добровольцев наиболее часто выделялись *Lactobacillus species* (spp.), *Streptococcus* spp., *H. pylori*, *Prevotella* spp., *Escherichia (E.) coli*, *Staphylococcus (S.) epidermidis*. Реже всего высевались *Actinomyces* spp., *Candida* spp., *Neisseria* spp., *S. aureus*.

В 1-й группе у >66% больных выделялись *Streptococcus* spp., у 60% – *H. pylori*, у 50% – *Candida* spp., *S. epidermidis*, наблюдалось девятикратное увеличение встречаемости *S. aureus* относительно контрольной группы. Наименьшая частота высеваемости отмечалась у *Actinomyces* spp., *Corynebacterium* spp., *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp.

Во 2-й группе у 70% больных культивировались *H. pylori*, у >63% – *Streptococcus* spp., у >46% – *S. epidermidis*, у >43% – *Candida* spp. На II стадии рака желудка относительно клинически здоровых лиц отмечалось увеличение встречаемости *S. aureus* в 8 раз, *Candida* spp. – в 4 раза.

В 3-й группе, так же как в группах сравнения, наиболее часто выделялись *Streptococcus* spp. (у >76% больных), *H. pylori* (у >63%), *S. epidermidis* (у >56%), *Candida* spp. (>46%). На III стадии опухолевого процесса относительно здоровых лиц отмечались увеличение высеваемости *Actinomyces* spp., *E. coli*, *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp., *Prevotella* spp., *S. aureus*, *Veilonella* spp. в комбинациях с перечисленными ранее микроорганизмами, уменьшение встречаемости *Lactobacillus* spp.

В 4-й группе у 25 (83,33%) больных с IV стадией рака желудка выделялись *Streptococcus* spp., у 20 (66,67%) – *S. epidermidis*, у 18 (60%) – *H. pylori*, у 16 (53,33%) – *Candida* spp., у 14 (46,67%) – *E. coli*, *Veilonella* spp.; относительно клинически здоровых лиц наблюдалось увеличение высеваемости бактерий родов *Actinomyces*, *Micrococcus*, *Neisseria*, *Prevotella* spp., *S. aureus*, уменьшение встречаемости *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp., прогрессирующих с опухолевым ростом (табл. 2).

Микробный пейзаж пристеночной слизи гастробиоптатов обследованных лиц: частота
высеваемости (абс.; %)

Микроорганизмы	0-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
<i>Actinomyces</i>	2; 6,67%	3; 10%	4; 13,33%	5; 16,67%	6; 20%
<i>Candida</i>	3; 10%	15; 50%	13; 43,33%	14; 46,67%	16; 53,33%
<i>Corynebacterium</i>	6; 20%	3; 10%	5; 16,67%	5; 16,67%	4; 13,33%
<i>Escherichia coli</i>	9; 30%	10; 33,33%	12; 40%	13; 43,33%	14; 46,67%
<i>Helicobacter pylori</i>	12; 40%	18; 60%	21; 70%	19; 63,33%	18; 60%
<i>Lactobacillus</i>	14; 46,67%	10; 33,33%	11; 36,67%	9; 30%	7; 23,33%
<i>Micrococcus</i>	4; 13,33%	3; 10%	5; 16,67%	7; 23,33%	9; 30%
<i>Neisseria</i>	2; 6,67%	3; 10%	4; 13,33%	5; 16,67%	6; 20%
<i>Prevotella</i>	10; 33,33%	12; 40%	10; 33,33%	12; 40%	13; 43,33%
<i>Staphylococcus aureus</i>	1; 3,33%	9; 30%	8; 26,67%	10; 33,33%	12; 40%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8; 26,67%	15; 50%	14; 46,67%	17; 56,67%	20; 66,67%
<i>Streptococcus</i>	13; 43,33%	20; 66,67%	19; 63,33%	23; 76,67%	25; 83,33%
<i>Veilonella</i>	4; 13,33%	9; 30%	11; 36,67%	12; 40%	14; 46,67%

Полученные результаты демонстрируют увеличение частоты высеваемости представителей мукозальной микробиоты желудка при распространенном атрофическом и опухолевом процессах относительно здоровых лиц. Прогрессирование опухолевого процесса сочеталось с усилением дисбиоза гастродуоденальной зоны: ростом обсемененности СОЖ *Actinomyces* spp., *Candida* spp., *E. coli*, *Micrococcus*, *Neisseria*, *Prevotella* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Veilonella* spp., уменьшением встречаемости *Lactobacillus* spp., *Corynebacterium* spp. Следует отметить, что высеваемость *H. pylori* падала при увеличении стадии рака желудка, но превалировала относительно здоровых лиц на 30–20%.

В контрольной группе наибольшая численность определялась у *Streptococcus* spp., *H. pylori*, *E. coli*, *Lactobacillus* spp. В меньших количествах высеивались *Corynebacterium* spp., *S. epidermidis* – 3,08-3,60 lg КОЕ/г, *Prevotella* spp. – 3,08-3,30 lg КОЕ/г. Численность *Candida* spp. не превышала 3,11 lg КОЕ/г.

В 1-й группе наибольшая численность (4,08–5,20 lg КОЕ/г) определялась у *H. pylori*, *Streptococcus* spp. У 15 (50%) больных количество *Candida* spp. достигало 3,48–4,24 lg КОЕ/г, *S. epidermidis* – 3,48–4,30 lg КОЕ/г. У 9 (30%) пациентов с обострением атрофического гастрита отмечалось значимое увеличение численности *S. aureus* и *Veilonella* spp. – 2,95–3,70 lg КОЕ/г относительно здоровых лиц. При сравнении с контрольной группой у больных наблюдалось уменьшение количества *Corynebacterium* spp., *E. coli*, *Lactobacillus* spp.

Во 2-й группе доминировала численность *H. pylori* (4,30–5,41 lg КОЕ/г), *Streptococcus* spp. (3,60–4,48 lg КОЕ/г), *S. epidermidis* (3,30–4,11 lg КОЕ/г), *Candida* spp. (3,11–3,95 lg КОЕ/г). При сравнении со здоровыми добровольцами на II стадии рака желудка количественный уровень *Actinomyces* spp., *Neisseria* spp., *S. aureus*, *Veilonella* spp. увеличивался, *E. coli*, *Lactobacillus* spp. – уменьшался.

В 3-й группе превалировала численность *H. pylori* (4,30–5,30 lg КОЕ/г), *Streptococcus* spp. (3,78–4,60 lg КОЕ/г), *S. epidermidis* (3,60–4,48 lg КОЕ/г), *Candida* spp. (3,24–3,95 lg КОЕ/г). На III стадии рака желудка у больных количество *Actinomyces* spp., *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp., *S. aureus*, *Prevotella* spp., *Veilonella* spp. повышалось относительно здоровых лиц, *E. coli*, *Lactobacillus* spp. – уменьшалось.

В 4-й группе у больных лидирующую позицию заняла численность *Streptococcus* spp. (4,08–5,0 lg КОЕ/г). Количество *H. pylori* (4,204–5,30 lg КОЕ/г), *S. epidermidis* (3,60–4,60 lg КОЕ/г), *Candida* spp. (3,85–4,48 lg КОЕ/г) превышало аналогичные показатели СОЖ здоровых лиц. На IV стадии рака желудка у больных количество *Actinomyces* spp., *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp., *S. aureus*, *Prevotella* spp., *Veilonella* spp. было выше, чем в контрольной группе, численность *Lactobacillus* spp. ниже (табл. 3).

Таблица 3

Количество (lg КОЕ/г) микроорганизмов в пристеночной слизи гастробиоптатов
обследованных лиц (Me [min; max])

Микроорганизмы	0-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
<i>Actinomyces</i>	0 [0; 2,48]	0 [0; 3,60]	1,45 [0; 3,48]	1,56 [0; 3,48]	1,65 [0; 3,6]*Δ
<i>Candida</i>	0 [0; 3,11]	1,74 [0; 4,24]*	1,56 [0; 3,95]*	1,65 [0; 3,95]*	2,12 [0; 4,48]*
<i>Corynebacterium</i>	1,65 [0; 3,60]	0 [0; 3,48]	1,80 [0; 4,30]	1,74 [0; 4,11]	1,65 [0; 3,48]
<i>E. coli</i>	1,98 [0; 4,24]	1,54 [0; 3,48]	1,62 [0; 3,70]	1,74 [0; 3,78]	1,89 [0; 4,08]Δ
<i>H. pylori</i>	1,92 [0; 4,48]	4,3 [0; 5,20]*	4,73 [0; 5,41]*	4,39 [0; 5,30]*	4,25 [0; 4,95]*
<i>Lactobacillus</i>	1,98 [0; 4,11]	1,45 [0; 3,24]*	1,65 [0; 3,60]	1,56 [0; 3,48]*	1,39 [0; 3,08]*
<i>Micrococcus</i>	0 [0; 2,85]	0 [0; 3,24]	1,48 [0; 3,11]	1,59 [0; 3,3]*Δ	1,74 [0; 3,6]*Δ
<i>Neisseria</i>	0 [0; 2,78]	0 [0; 3,70]	1,62 [0; 3,48]	1,74 [0; 3,60]*	1,80 [0; 3,78]*
<i>Prevotella</i>	1,59 [0; 3,30]	1,80 [0; 3,78]	1,74 [0; 3,60]	1,85 [0; 3,90]	1,98 [0; 4,11]
<i>S. aureus</i>	0 [0; 2,30]	1,65 [0; 3,70]*	1,56 [0; 3,41]*	1,80 [0; 3,78]*	1,89 [0; 3,90]*
<i>S. epidermidis</i>	1,54 [0; 3,60]	3,54 [0; 4,3]*	3,39 [0; 4,11]*	3,65 [0; 4,48]*	3,85 [0; 4,60]*
<i>Streptococcus</i>	1,98 [0; 4,60]	4,18 [0; 4,78]*	3,84 [0; 4,48]	4,11 [0; 4,60]*	4,3 [0; 5,0]*Δ§
<i>Veilonella</i>	0 [0; 2,48]	1,80 [0; 3,60]*	1,65 [0; 3,48]*	1,74 [0; 3,60]*	1,85 [0; 3,78]*

Примечание: min – минимальное значение, max – максимальное значение, * – отличия от контрольной группы, Δ – отличия от 1-й группы, § – отличия от 2-й группы.

При корреляционном анализе изменений численности *H. pylori* и других представителей мукозной микробиоты желудка выявили ряд прямых и обратных взаимосвязей показателей (табл. 4).

Таблица 4

Корреляция представителей мукозной микробиоты желудка (r_s)

Микроорганизмы	<i>H. pylori</i>				
	0-я группа	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
<i>Actinomyces</i>	0,097	0,224	0,371*	0,275	0,102
<i>Candida</i>	0,025	0,121	0,176	0,151	0,230
<i>Corynebacterium</i>	0,620**	0,348	0,359*	0,317	0,477**
<i>E. coli</i>	0,547**	0,518**	0,409*	0,506**	0,591**
<i>Lactobacillus</i>	0,777**	0,300	0,289	0,297	0,310
<i>Micrococcus</i>	-0,315	-0,405*	-0,471**	-0,536**	-0,379*
<i>Neisseria</i>	0,215	0,264	0,243	0,145	0,170
<i>Prevotella</i>	0,136	0,155	0,227	0,360*	0,362*
<i>S. aureus</i>	0,330	0,569**	0,590**	0,595**	0,654**
<i>S. epidermidis</i>	0,771**	0,311	0,364*	0,493**	0,420*
<i>Streptococcus</i>	0,773**	0,277	0,167	0,188	0,547**
<i>Veilonella</i>	0,085	0,152	0,162	0,254	0,288

Примечание: * – уровень статистической значимости ($p \leq 0,05$), ** – $p \leq 0,01$.

Заключение. Таким образом, у больных раком желудка при сравнении с клинически здоровыми добровольцами отмечаются изменения мукозной микробиоты: повышение высеваемости и количества *Actinomyces* spp., *Candida* spp., *H. pylori*, *Micrococcus* spp., *Neisseria* spp., *Prevotella* spp., *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Veilonella* spp., снижение встречаемости и численности *Lactobacillus* spp. Контаминация СОЖ коринебактериями на II–III стадиях рака желудка увеличивалась, на IV стадии опухолевого процесса и при атрофическом гастрите – уменьшалась. Выявленная общность может определяться схожестью морфофункциональных изменений. Прогрессирование опухолевого процесса сопровождалось ростом высеваемости и снижением количества *E. coli* без достижения уровня здоровых лиц.

Контаминация неизменной СОЖ *H. pylori* была сильно взаимосвязана с численностью *Lactobacillus* spp., *Streptococcus* spp., *S. epidermidis*, при атрофическом гастрите обнаружены положительные корреляционные связи средней силы с количеством *E. coli*, *S. aureus*, умеренная отрицательная связь с *Micrococcus* spp. При прогрессировании рака желудка

нарастала сила прямой взаимосвязи численности *H. pylori* и *S. aureus*, *E. coli*, *S. epidermidis*, *Streptococcus* spp., *Prevotella* spp.

Исследование микробного пейзажа пристеночной слизи гастробиоптатов при обострении хронического атрофического гастрита, раке желудка следует использовать для решения о проведении персонализированной селективной деконтаминации.

Список литературы

1. Althani A.A., Marei H.E., Hamdi W.S., Nasrallah G.K., El Zowalaty M.E., Al Khdor S., Al-Asmakh M., Abdel-Aziz H., Cenciarelli C. Human microbiome and its association with health and diseases. *J. Cell. Physiol.* 2015. Vol. 9999. P. 1-7. DOI: 10.1002/jcp.25284.
2. Ивашкин В.Т., Ивашкин К.В. Микробиом человека в приложении к клинической практике // *Рос. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол.* 2017. № 27 (6). С. 4-13.
3. The Microbiota in Gastrointestinal Pathophysiology: Implications for Human Health, Prebiotics, Probiotics, and Dysbiosis / Edited by: M.H. Floch, Y. Ringel, W.A. Walker. Academic Press, 2017. 419 p.
4. Yu G., Torres J., Hu N., Medrano-Guzman R., Herrera-Goepfert R., Humphrys M.S., Wang L., Wang C., Ding T., Ravel J., Taylor P.R., Abnet C.C., Goldstein A.M. Molecular Characterization of the Human Stomach Microbiota in Gastric Cancer Patients. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2017. Vol. 7. P. 302. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00302.
5. Bik E.M., Eckburg P.B., Gill S.R., Nelson K.E., Purdom E.A., Francois F., Perez-Perez G., Blaser M.J., Relman D.A. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2006. Vol. 103. P. 732-737. DOI: 10.1073/pnas.0506655103.
6. Wang L.L., Yu X.J., Zhan S.H., Jia S.J., Tian Z.B., Dong Q.J. Participation of microbiota in the development of gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20 (17). P. 4948-4952.
7. Wang L.L., Zhou J.H., Xin Y.N., Geng C.X., Tian Z.B., Yu X.J., Dong Q. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2016. Vol. 28 (3). P. 261-266. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000542.
8. Wroblewski L.E., Peek R.M. Jr, Coburn L.A. The Role of the Microbiome in Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2016. Vol. 45 (3). P. 543-556.
9. Gunathilake M., Lee J., Choi J., Kim Y., Kim J. Association between bacteria other than *Helicobacter pylori* and the risk of gastric cancer. *Helicobacter.* 2021. Vol. 26 (5). P. e12836.
10. Матвеева Л.В., Мосина Л.М. Изменения сывороточной концентрации интерлейкина-17 при заболеваниях гастродуоденальной зоны // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2013. № 8. С. 24-27.

11. Матвеева Л.В., Капкаева Р.Х., Чудайкин А.Н., Мишанина Л.С. Изменения моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 при *Helicobacter pylori*-ассоциированных гастродуоденальных заболеваниях // Инфекция и иммунитет. 2018. Т. 8. № 2. С. 150-156.