

ОСОБЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ИНФИЛЬТРАТА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА У ПАЦИЕНТОВ С ПРЕДОПУХОЛЕВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ И РАКОМ, АССОЦИИРОВАННЫМИ С ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА – БАРР

М.В. Вусик¹, Р.И. Плешко², Т.В. Авдеенко¹, О.В. Черемисина¹, Л.Н. Уразова¹,
Н.В. Юнусова^{1,2}

Томский НИИ онкологии¹

*ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный 5, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru¹*

Исследованы особенности воспалительного инфильтрата СОЖ у больных с предопухолевыми изменениями (n=56) и раком желудка (n=50) с различным уровнем гуморального иммунитета к вирусу Эпштейна – Барр (ВЭБ) и вирусной нагрузки ВЭБ. 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 плазмочитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в составе клеточного инфильтрата достоверно падает количество нейтрофилов. Состав клеточного инфильтрата опухоли у больных раком желудка с различным уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ имел другие особенности: при увеличении титра IgG к ВКА и IgA к ВКА в воспалительном инфильтрате опухоли снижается количество плазмочитов и эозинофилов. При высоких титрах IgA к ВКА снижается и количество нейтрофилов в опухоли и несколько возрастает доля макрофагов. Полученные данные могут служить дополнительными критериями для выявления маркеров вирусного поражения слизистой оболочки желудка

Ключевые слова: состав клеточного инфильтрата слизистой оболочки желудка, вирус Эпштейна – Барр, дисплазия слизистой желудка, рак желудка.

INFLAMMATORY INFILTRATION IN THE GASTRIC MUCOSA OF PATIENTS WITH EPSTEIN-BARR VIRUS-ASSOCIATED GASTRIC DYSPLASIA AND CANCER

M.V. Vusik¹, R.I. Pleshko², T.V. Avdeenko¹, O.V. Cheremisina¹, L.N. Urazova¹, N.V. Yunusova^{1,2}

Tomsk Cancer Research Institute¹,

Siberian State Medical University, Tomsk²

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, Russia, e-mail: vusik@oncology.tomsk.ru¹

Characteristics of inflammatory infiltrate in the gastric mucosa of patients with gastric dysplasia (n=56) and gastric cancer (n=50) with different levels of humoral immune response to Epstein-Barr virus (EBV) and EBV viral load were studied. In patients with dysplasia of the gastric mucosa, the increase in antibody titers to VCA IgG led to a significant decrease in the level of lymphocytes, neutrophils and macrophages and an increase in the number of eosinophils and plasma cells. When the levels of IgA to viral capsid antigen (VCA) and IgG to EBV early antigens (EA) were increased, the number of neutrophils in the composition of the cellular infiltrate was significantly decreased. In gastric cancer patients with different levels of humoral immune response to EBV, the number of plasma cells and eosinophils in the inflammatory infiltrate of the tumor was decreased when increasing the titers of IgG to VCA and IgA to VCA. When VCA/IgA titer was high, the number of neutrophils in a tumor was decreased and the proportion of macrophages was slightly increased. The data obtained can serve as additional criteria for identifying markers for viral infection of the gastric mucosa.

Key words: composition of the cellular infiltrate of the gastric mucosa, Epstein-Barr virus, gastric dysplasia, gastric cancer.

Канцерогенез желудка представляет собой многоступенчатый процесс, протекающий через множество предопухолевых состояний к клинически манифестирующему раку желудка (РЖ) [2, 6]. Среди них особое место занимает хроническое воспаление, на фоне которого могут происходить такие морфологические перестройки, как метаплазия и дисплазия слизистой оболочки желудка (СОЖ), являющиеся главными факторами риска развития опухоли [1, 2].

Известно, что один из факторов, инициирующих хроническое воспаление, вирус Эпштейна – Барр (ВЭБ), является убиквитарным и персистирует в организме в течение всей жизни, локализуясь в основном в В-лимфоцитах. В год по всему миру регистрируется более 50 000 новых случаев ВЭБ-позитивных опухолей желудка, однако остается открытым вопрос об этиопатогенетической роли этого вируса при развитии рака данной локализации [3]. В многочисленных исследованиях по-

казано, что в злокачественных клетках различных ВЭБ-ассоциированных опухолей, в том числе 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), 6 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 перечисленных белков принимает 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 [5, 10].

Показано, что высокая активность гуморального иммунитета к белкам ВЭБ – IgG к вирускапсидному антигену (ВКА), IgA к ВКА и IgG к комплексу ранних антигенов (РА) – в 70 % случаев коррелировала с присутствием генетической информации ВЭБ в опухолевых клетках этих же больных, что, по-видимому, может свидетельствовать о принципиальной возможности использования вирусспецифических антител в качестве диагностического маркера для выявления ВЭБ-позитивного рака желудка [3]. При исследовании состояния специфического гуморального иммунитета к ВЭБ у больных с различной степенью дисплазии СОЖ ранее нами были получены данные о взаимосвязи титра IgG к ВКА со степенью дисплазии и выраженностью воспаления СОЖ. Отсутствие или низкие титры IgG к ВКА достоверно чаще встречались у больных с дисплазией I и умеренной воспалительной реакцией, чем у больных с диспластическими изменениями II–III степени и с выраженной степенью воспаления СОЖ, $p < 0,05$ [1]. Кроме того, ВЭБ-позитивные опухоли в ряде случаев характеризовались специфическим характером воспалительного инфильтрата с так называемой лимфоидной стромой [7, 9]. Таким образом, показано, что высокая активность гуморального иммунитета к белкам ВЭБ ассоциирована с такими морфологическими изменениями СОЖ, как наличие и степень выраженности дисплазии, а при раке желудка наличие вирусных компонент ВЭБ – с характером воспалительного инфильтрата.

В то же время механизмы вовлеченности ВЭБ в процесс гастроканцерогенеза изучены недостаточно, и, возможно, они обусловлены влиянием на

состав воспалительного инфильтрата, количество и пролиферативную активность лимфоцитов и другие показатели воспалительного инфильтрата.

Цель исследования – выявить особенности воспалительного инфильтрата СОЖ у больных с предопухолевыми изменениями и раком желудка с различным уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ и вирусной нагрузки ВЭБ.

Материал и методы

Было проведено комплексное исследование 106 больных, которые в зависимости от нозологической формы заболевания были разделены на 2 группы. Первую группу составили 56 больных с хроническим атрофическим гастритом с дисплазией СОЖ I–III степени (I степень дисплазии СОЖ была выявлена у 36, II–III степени – у 20 больных. Пациенты с хроническим атрофическим гастритом без дисплазии СОЖ были исключены из исследования). Вторую группу составили 50 больных РЖ I–III стадий.

Эндоскопическое обследование проводили с помощью видеостойки фирмы «Olympus» Exera II. Исследование гастробиоптатов включало приготовление гистологических срезов по стандартной методике и их микроскопию. На окрашенных гематоксилином и эозином препаратах проводилась количественная оценка суммарной плотности воспалительного инфильтрата (на 1 мм^2) и отдельных составляющих его клеточных элементов: лимфоцитов (ЛФ), плазмочитов (ПЛ), нейтрофилов (НФ), эозинофилов (ЭФ), макрофагов (МФ).

Для получения и анализа ДНК ВЭБ 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. Количественная оценка числа копий ДНК ВЭБ проводилась путем расчета логарифма концентрации на стандартное количество клеток (10^5) в контрольных и исследуемых образцах гастробиоптатов по формуле: $\lg \{ \text{число копий ДНК ВЭБ в ПЦР-пробе} / \text{число копий ДНК Glob в ПЦР-пробе} \} \times 2/10^5 = \lg \text{ копий ДНК ВЭБ} / 10^5 \text{ клеток}$.

Наличие специфических антител к антигенам литической инфекции ВЭБ (IgG и IgA к ВКА и IgG к комплексу РА) определялось в сыворотке

крови методом непрямой иммунофлюоресценции. 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. Односторонний критерий Фишера применяли для оценки значимости различий между группами по качественным признакам. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Взаимосвязь вирусной нагрузки и состава клеточного инфильтрата у больных раком желудка представлена на рис. 1. В научных исследованиях оценка вирусной нагрузки ВЭБ стала выполняться недавно. Золотым стандартом детектирования ВЭБ в биологическом материале является определение вирусных РНК: EBER1 и EBER2 – методом гибридизации *in situ* [3, 5]. По данным J.L. Ryan et al. [12], уровень EBER хорошо коррелировал с данными по экспрессии фрагментов вирусной ДНК ВЭБ и вирусной нагрузке. Однако в настоящее время четко не сформулированы пороговые значения при определении вирусной нагрузки и критерии вирус-позитивности. В настоящем исследовании все больные раком желудка в зависимости от уровня вирусной нагрузки были распределены на 3 группы: 1-й вариант вирусной нагрузки (ВН) – Ig копий ДНК EBV/10⁵ клеток менее 2; 2-й вариант ВН – Ig копий ДНК EBV/10⁵ клеток, равный интервалу от 2 до 3; 3-й вариант ВН – Ig копий ДНК EBV/10⁵ клеток более 3.

Общая клеточность воспалительного инфильтрата у больных раком желудка с различными вариантами вирусной нагрузки ВЭБ не отличалась. У больных с 1-м вариантом она составила 4421 (4157–4589) клетку на мм², со 2-м вариантом – 4358 (4162–4681) клеток на мм², с 3-м вариантом – 4421 (4157–4589) клетку на мм². В то же время выявлены различия в составе воспалительного инфильтрата опухоли: у больных с высокой вирусной нагрузкой доля нейтрофилов возрастала до 25 %, в то время как у больных с незначимой вирусной нагрузкой (1 вариант вирусной нагрузки) – до 19,7 %.

Поскольку ранее были получены данные о взаимосвязи высокой активности гуморального иммунитета к ВЭБ со степенью выраженности дисплазии

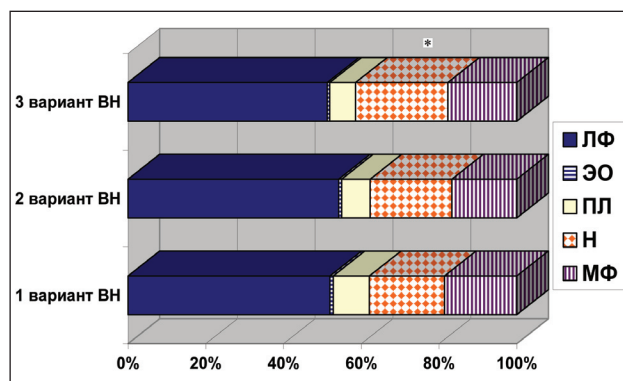


Рис. 1. Состав воспалительного инфильтрата в опухолевой ткани при разных значениях вирусной нагрузки (ВН).

Примечание: * – различия значимы по сравнению с 1-м вариантом ВН ($p < 0,05$)

при предопухолевых заболеваниях желудка, был проведен анализ состава клеточного инфильтрата в зависимости от уровня гуморального иммунитета к ВЭБ у больных с диспластическими изменениями СОЖ (рис. 2А–В). Анализ полученных результатов показал, что при увеличении титра антител к IgG к ВКА у больных с диспластическими изменениями СОЖ происходят значительные изменения клеточного состава инфильтрата: уменьшается количество лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и возрастает количество эозинофилов и плазмочитов. При увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ в сыворотке крови в составе клеточного инфильтрата достоверно снижается количество нейтрофилов.

Далее был проведен анализ состава клеточного инфильтрата в зависимости от уровня гуморального иммунитета к ВЭБ у больных раком желудка (рис. 3А, Б). Выявлено, что минимальный уровень эозинофилов в СОЖ был у больных с высокими титрами IgG к ВКА (титр IgG к ВКА $\geq 1:640$), а максимальный уровень плазмочитов в воспалительном инфильтрате был у больных с низкими титрами IgG к ВКА (титр IgG к ВКА менее 1:320). Также выявлено снижение количества плазмочитов и нейтрофилов в клеточном инфильтрате опухоли у больных РЖ с высокими титрами IgA к ВКА по сравнению с группой пациентов, не имеющих антител или с более низкими титрами этого класса антител. Зависимости компонентов воспалительного инфильтрата СОЖ от уровня IgG к РА в сыворотке крови у больных раком желудка не выявлено.

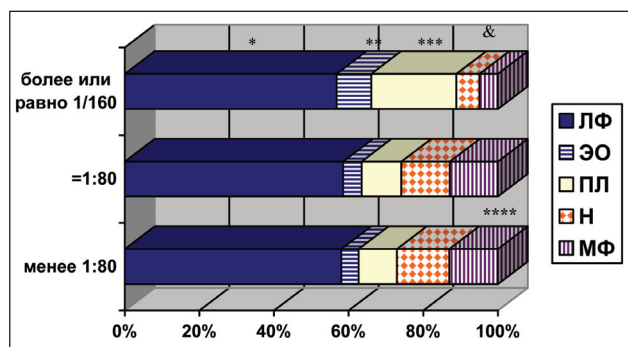


Рис. 2А. Состав воспалительного инфильтрата у больных с диспластическими изменениями в СОЖ с различным уровнем IgG к ВКА в сыворотке крови. Примечание: * – различия значимы по сравнению с количеством лимфоцитов при титре IgG к ВКА менее 1:80; ** – различия значимы по сравнению с количеством эозинофилов при титре IgG к ВКА менее 1:80; *** – различия значимы по сравнению с количеством плазматических клеток при титре IgG к ВКА менее 1:80; & – различия значимы по сравнению с количеством нейтрофилов при титре IgG к ВКА менее 1:80; **** – различия значимы по сравнению с количеством макрофагов при титре IgG к ВКА более или равно 1:160 ($p < 0,05$)

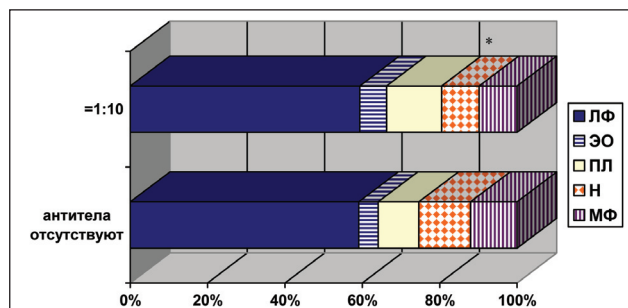


Рис. 2Б. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgA к ВКА. Примечание: * – различия значимы по сравнению с количеством нейтрофилов при отсутствии IgA к ВКА ($p < 0,05$)

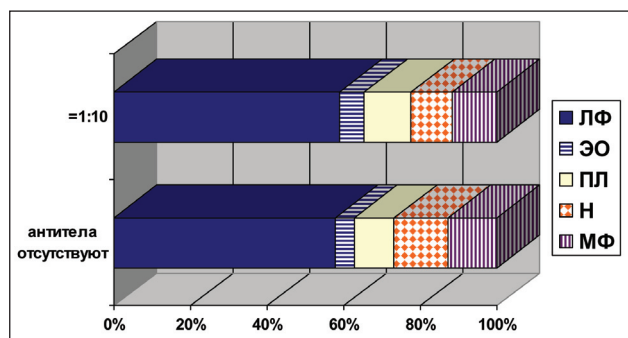


Рис. 2В. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgG к РА. Примечание: * – различия значимы по сравнению с количеством нейтрофилов при отсутствии IgG к РА ВЭБ ($p < 0,05$)

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

Обсуждение

Состав клеточного инфильтрата опухоли у больных раком желудка с различным уровнем гуморального иммунитета к ВЭБ имел другие особенности. В отличие от больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра IgG к ВКА и IgA к ВКА в воспалительном инфильтрате опухоли снижается количество плазматических клеток и эозинофилов. При высоких титрах IgA к ВКА снижается и количество нейтрофилов в опухоли и несколько возрастает доля макрофагов.

Для больных с *H. pylori*-ассоциированным хроническим гастритом характерна лимфоплазматическая инфильтрация СОЖ, в случае обострения – с нейтрофильным компонентом [1, 4]. У больных с диспластическими изменениями СОЖ при увеличении титра антител к IgG к ВКА происходили изменения клеточного состава инфильтрата, выражающиеся в существенном снижении количества лимфоцитов, нейтрофилов и макрофагов и увеличении количества эозинофилов и плазматических клеток, при увеличении титра IgA к ВКА и IgG к РА ВЭБ наблюдались изменения, выражающиеся, главным образом, в снижении доли нейтрофилов. При этом характер инфильтрата оставался лимфоплазматическим.

Анализ данных мониторинга пациентов с язвенной болезнью желудка позволил сделать заключение, что при многолетних персистирующих язвах, часто сочетающихся с предраковыми изменениями СОЖ в виде дисплазии II–III степени, наблюдаются два стабильных признака: хеликобактерная инфекция и повышенная эозинофильная инфильтрация либо сочетание этих факторов. 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.

стью [8, 10]. 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 *H. pylori*, но их роль в гастроканцерогенезе точно не установлена.

По данным М. Piazzuelo [11], эозинофилы и тучные клетки играют двойственную роль: в области с низким риском рака желудка повышенная плотность эозинофилов ассоциирована преимущественно с 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.

Проведенный ранее анализ содержания эозинофилов в СОЖ при использовании дифференциальной окраски показал, что при дисплазии СОЖ отмечалось резкое увеличение, по сравнению с контролем (больные без диспластических изменений СОЖ), количества эозинофилов у больных с диспластическими изменениями СОЖ с преобладанием высокогранулированных форм, что может свидетельствовать о высокой активности эозинофилов у этих больных [4]. В инфильтрате СОЖ также находят плазматические клетки, продуцирующие IgA и IgG. Увеличение плазмоцитов в инфильтрате СОЖ характерно для *Helicobacter pylori*-ассоциированного гастрита. В настоящем исследовании показано, что увеличение доли плазмоцитов в инфильтрате наблюдается и при высоком уровне гуморального иммунитета к ВЭБ. Таким образом, у больных с диспластическими изменениями СОЖ характер воспалительного инфильтрата определяется, по-видимому, главными инфекционными агентами, детерминирующими развитие воспаления в СОЖ: *H. pylori* и ВЭБ.

У больных раком желудка с высокой вирусной нагрузкой уровень нейтрофилов возрастал до 25 % по сравнению с его уровнем у больных с незначимой вирусной нагрузкой (1-й вариант вирусной нагрузки), который составил 19,7 %. В то же время выявлено снижение количества плазмоцитов и нейтрофилов в клеточном инфильтрате при РЖ, ассоциированном с высокими титрами IgA к ВКА, по сравнению с группой больных РЖ, которые не имели антител этого класса или имели их с более низкими титрами. По-видимому, это связано с осо-

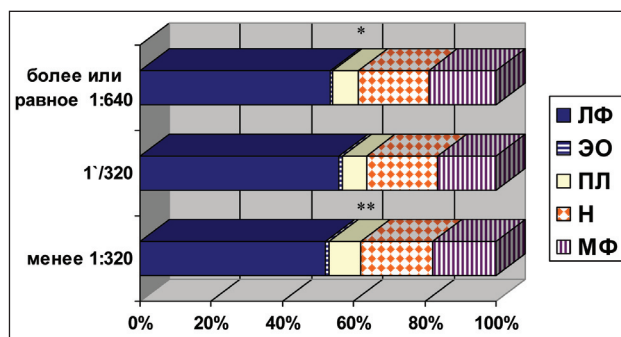


Рис. 3А. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgG к ВКА. Примечание: * – различия значимы в количестве эозинофилов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА 1:320; ** – различия значимы в количестве плазмоцитов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА 1:320 ($p < 0,05$)

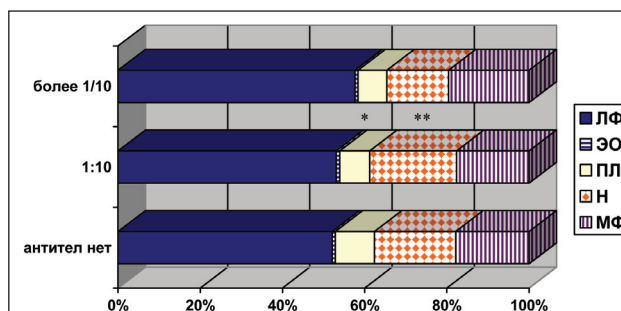


Рис. 3Б. Состав воспалительного инфильтрата СОЖ в зависимости от уровня IgA к ВКА. Примечание: * – различия значимы в количестве плазмоцитов по сравнению с больными РЖ, имеющими титр IgA к ВКА более 1:10; ** – различия значимы в количестве нейтрофилов по сравнению с больными раком желудка, имеющими титр IgG к ВКА более 1:10 ($p < 0,05$)

бенностями иммунитета онкологических больных. Рост инфильтрации опухоли нейтрофилами при нарастающей вирусной нагрузке может говорить об усиливающемся деструктивном процессе. Высокий титр IgA к ВКА может означать усиленную продукцию иммуноглобулинов, ассоциированных со слизистыми оболочками. Возможно, это происходило в других местах, поэтому в ткани желудка не обнаружено ни большего числа плазмоцитов, ни усиленной миграции нейтрофилов. В целом можно отметить, что выявление высоких титров антител к ВКА у больных раком желудка ассоциировалось со снижением количества эозинофилов, плазмоцитов и нейтрофилов и с некоторым увеличением доли лимфоцитов в инфильтрате, что соответствует данным К. Grogg et al. [9]. Эти авторы показали,

что ВЭБ-позитивный рак желудка имел большее количество опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов по сравнению с ВЭБ-негативными. Более высокая плотность лимфоцитов является доказательством активации иммунной системы при ВЭБ-инфекции, в большей степени – ее гуморального звена.

Полученные предварительные данные об особенностях воспалительного инфильтрата у больных с диспластическими изменениями СОЖ и раком желудка с различным состоянием гуморального иммунитета к ВЭБ и различной вирусной нагрузкой могут являться основой для дальнейших более детальных исследований молекулярных механизмов вовлеченности ВЭБ в процесс гастроканцерогенеза.

Заключение

Выявлены особенности воспалительного инфильтрата слизистой оболочки желудка у пациентов с предопухолевыми изменениями и раком желудка с различным состоянием гуморального иммунитета к ВЭБ и различной вирусной нагрузкой. У больных с диспластическими изменениями СОЖ характер воспалительного инфильтрата определяется, по-видимому, главными инфекционными агентами, детерминирующими развитие воспаления в СОЖ: Н. pylori и ВЭБ. У больных раком желудка выявление высоких титров антител к ВКА ВЭБ ассоциировалось со снижением количества эозинофилов, плазмочитов и нейтрофилов и увеличением доли лимфоцитов в инфильтрате. Результаты проведенного исследования расширяют теоретические представления о роли вируса Эпштейна – Барр в процессе гастроканцерогенеза. Полученные данные могут служить дополнительными критериями для выявления структурно-функциональных маркеров вирусного поражения слизистой оболочки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеенко Т.В., Вусик М.В., Уразова Л.Н., Матвеев О.А. Предопухолевая патология желудка и ее связь с вирусом Эпштейна – Барр // Материалы VII съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Астана, 2012. С. 120–121.
2. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Ситожевский А.В., Вусик М.В., Хавальский И.В., Кривова Н.А. Антиоксидантная система при предопухолевых заболеваниях и раке желудка // Российский онкологический журнал. 1999. № 1. С. 14–17.
3. Гончарова Е.В. Вирус Эпштейна – Барр и рак желудка: поиск и анализ вирусологических и молекулярно-биологических маркеров: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001. 24 с.
4. Каракешишева М.Б., Бочкарева Н.В., Евтушенко В.А., Плешко Р.И., Суходоло И.В., Кривова Н.А. Роль компонентов желудочной слизи и клеточного состава воспалительного инфильтрата слизистой оболочки в оценке риска развития рака желудка // Сибирский онкологический журнал. 2007. № 4. С. 57–61.
5. Матвеев О.А. Характеристика хромосомных нарушений в эпителиальных клетках при хроническом гастрите и раке желудка: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2013. 23 с.
6. Степанов И.В., Завьялова М.В., Григорьева Е.С., Букурова Ю.А., Афанасьев С.Г., Чердынцева Н.В. Клинико-морфологические и молекулярно-генетические особенности интестинального и диффузного типа карцином желудка // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 55–66.
7. Falzarano S.M., Mourmouras V., Mastrogiulio M.G., La Magra C., Vindigni C. Undifferentiated gastric carcinoma with lymphoid stroma (lymphoepithelioma-like carcinoma/medullary carcinoma) // Pathologica. 2009. Vol. 101 (1). P. 15–17.
8. Gleich G.J., Ottesen E.A., Leiferman K.M., Ackerman S.J. Eosinophils and human disease // Int. Arch. Allergy Appl. Immunol. 1989. Vol. 88 (1–2). P. 59–62.
9. Grogg K.L., Lohse C.L., Pankratz V., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: association with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival // Mod. Pathol. 2003. Vol. 16 (7). P. 641–651.
10. Kato M., Kephart G.M., Moricawa A., Gleich G.J. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissues: evidence for eosinophil degranulation in normal gastrointestinal tract // Int. Arch. Allergy Immunol. 2001. Vol. 125. Suppl. 1. P. 55–58.
11. Piazzuelo M.B., Camargo M.C., Mera R.M., Delgado A.G., Peek R.M. Jr., Correa H., Schneider B.G., Sicinski L.A., Mora Y., Bravo L.E., Correa P. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis // Hum. Pathol. 2008. Vol. 39 (9). P. 1360–1369. doi: 10.1016/j.humpath.2008.01.012.
12. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma // Lab. Invest. 2009. Vol. 89 (1). P. 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.

Поступила 30.08.14

REFERENCES

1. Avdeenko T.V., Vusik M.V., Urazova L.N., Matveenko O.A. Premalignant gastric lesions associated with Epstein-Barr virus // Materialy VII s'ezda onkologov i radiologov stran SNG. Astana, 2012. P. 120–121. [in Russian]
2. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomic L.A., Sitozhvskij A.V., Vusik M.V., Haval'skij I.V., Krivova N.A. Antioxidant system in patients with premalignant lesions and cancer of the stomach // Rossijskij onkologicheskij zhurnal. 1999. № 1. P. 14–17. [in Russian]
3. Goncharova E.V. Epstein-Barr virus and gastric cancer: search and analysis of virological and molecular biological markers: Author's PhD thesis. M., 2001. 24 p. [in Russian]
4. Karakeshisheva M.B., Bochkareva N.V., Evtushenko V.A., Pleshko R.I., Suhodolo I.V., Krivova N.A. The role of the gastric mucus components and cellular composition of the inflammatory infiltrate from the gastric mucosa in the risk assessment for the development of gastric cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. № 4. P. 57–61. [in Russian]
5. Matveenko O.A. Characteristics of chromosome aberrations in epithelial cells of patients with chronic gastritis and gastric cancer: Author's PhD thesis. Tomsk, 2013. 23 p. [in Russian]
6. Stepanov I.V., Zav'jalova M.V., Grigor'eva E.S., Bukurova Ju.A., Afanas'ev S.G., Cherdynceva N.V. Clinical-morphological and molecular-genetic characteristics of intestinal and diffuse types of gastric carcinomas // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 4. S. 55–66. [in Russian]
7. Falzarano S.M., Mourmouras V., Mastrogiulio M.G., La Magra C., Vindigni C. Undifferentiated gastric carcinoma with lymphoid stroma (lymphoepithelioma-like carcinoma/medullary carcinoma) // Pathologica. 2009. Vol. 101 (1). P. 15–17.

8. Gleich G.J., Ottesen E.A., Leiferman K.M., Ackerman S.J. Eosinophils and human disease // *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1989. Vol. 88 (1–2). P. 59–62.
9. Grogg K.L., Lohse C.L., Pankratz V., Halling K.C., Smyrk T.C. Lymphocyte-rich gastric cancer: association with Epstein-Barr virus, microsatellite instability, histology, and survival // *Mod. Pathol.* 2003. Vol. 16 (7). P. 641–651.
10. Kato M., Kephart G.M., Moricawa A., Gleich G.J. Eosinophil infiltration and degranulation in normal human tissues: evidence for eosinophil degranulation in normal gastrointestinal tract // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2001. Vol. 125. Suppl. 1. P. 55–58.
11. Piazuelo M.B., Camargo M.C., Mera R.M., Delgado A.G., Peek R.M. Jr., Correa H., Schneider B.G., Sicinski L.A., Mora Y., Bravo L.E., Correa P. Eosinophils and mast cells in chronic gastritis: possible implications in carcinogenesis // *Hum. Pathol.* 2008. Vol. 39 (9). P. 1360–1369. doi: 10.1016/j.humpath.2008.01.012.
12. Ryan J.L., Morgan D.R., Dominguez R.D., Thorne L.B., Elmore S.H., Mino-Kenudson M., Lauwers G.Y., Booker J.K., Gulley M.L. High levels of Epstein-barr virus DNA in latently infected gastric adenocarcinoma // *Lab. Invest.* 2009. Vol. 89 (1). P. 80–90. doi: 10.1038/labinvest.2008.103.