

Актуальные вопросы профилактики рака желудка

Ю.П. Успенский^{1,2}, Н.В. Барышникова^{3,4,5}, А.А. Краснов⁴, С.В. Петленко⁵, В.А. Апрытина⁶

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБОУ ВО «Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена», Санкт-Петербург, Россия;

⁵ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова» ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия;

⁶АННО ВО «Научно-исследовательский центр “Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии”», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Профилактика рака желудка, как первичная, так и вторичная, является крайне важным компонентом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Весьма актуальны правильный сбор анамнеза с оценкой вероятности развития наследственного (семейного) рака, устранение факторов риска (нарушенное питание, привычные/хронические интоксикации, ожирение, инфекция *Helicobacter pylori* и другие), а также применение гастропротекторов (в частности, препарата Регастим Гастро), особенно у лиц с потенциально предраковым состоянием – хроническим атрофическим гастритом. По данным двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования препарата Регастим Гастро (действующее вещество – альфа-глутамил триптофан) в терапии хронического атрофического гастрита установлено, что этот препарат обладает мощным противовоспалительным действием и регенераторной активностью. Прием препарата Регастим Гастро по сравнению с плацебо статистически значимо способствовал снижению количества клеток воспалительной инфильтрации на 1 мм² слизистой оболочки желудка. В большей степени Регастим Гастро способствовал уменьшению эозинофильной (в 3 раза) и нейтрофильной (в 4 раза) инфильтрации слизистой оболочки желудка. Он также снижал количество макрофагов, лимфоцитов и плазмочитов. Помимо противовоспалительных свойств препарат оказывал выраженный регенераторный эффект. На фоне приема Регастим Гастро имело место статистически значимое ($p=0,028$) увеличение количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка – на 26,1% в сравнении с исходными показателями скрининга. В группе пациентов, принимавших плацебо, напротив, отмечалось прогрессирование патологического процесса, сопровождавшееся снижением количества желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка после окончания лечения в сравнении с исходными показателями. После курса терапии у пациентов, принимавших препарат Регастим Гастро количество желез на 1 мм² слизистой оболочки желудка было статистически значимо больше в сравнении с результатами в группе принимавших плацебо ($p=0,013$). Вследствие комплексного воздействия препарата отмечалось улучшение функциональных параметров слизистой оболочки желудка. После курса Регастим Гастро отмечалось улучшение кислотопродукции: смещение в кислую сторону среднего значения pH (в 1,6 раза) и повышение значения индекса кислотности как при сравнении с исходными значениями (в 5,4 раза), так и в сравнении с группой принимавших плацебо (в 2,9 раза). Назначение Регастим Гастро пациентам с гастритом, как *H. pylori* (+), так и *H. pylori* (-), еще до развития атрофии слизистой оболочки желудка с целью уменьшения фактора воспаления и предупреждения возникновения атрофии может иметь максимальную антиканцерогенную активность.

Ключевые слова: атрофия, рак желудка, гастропротекторы, альфа-глутамил-триптофан

Для цитирования: Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., Петленко С.В., Апрытина В.А. Актуальные вопросы профилактики рака желудка. *Consilium Medicum*. 2022;24(5):358–364. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201922

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2022 г.

Еще в 1947 г. один из ведущих специалистов отечественной онкологии, академик Н.Н. Петров, написал: «Мы знаем уже так много о причинах рака, что не только возможно, но и совершенно необходимо поставить противораковую борьбу на рельсы профилактики» [1].

Проведение мероприятий по профилактике рака желудка является актуальным и эффективным по двум основным причинам:

1. Рак желудка входит в первую десятку по заболеваемости и в первую тройку по смертности в общей структуре

Информация об авторах / Information about the authors

Барышникова Наталья Владимировна – канд. мед. наук, доц., мл. науч. сотр. лаб. медико-социальных проблем педиатрии ФГБОУ ВО СПбГПМУ, доц. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова», науч. сотр. лаб. молекулярной микробиологии ФГБНУ ИЭМ. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7429-0336

Успенский Юрий Павлович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии имени В.А. Вальдмана ФГБОУ ВО СПбГПМУ, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. И.П. Павлова». E-mail: uspenskiy65@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Краснов Алексей Александрович – д-р мед. наук, доц. каф. медико-валеологических дисциплин ФГБОУ ВО «РГПУ им. А.И. Герцена». E-mail: dr.krasnov_28@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8732-6390

Петленко Сергей Викторович – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБУ «НКЦТ им. акад. С.Н. Голикова». E-mail: petlenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2752-4598

Апрытина Вера Анатольевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. химии пептидов отд. биogerонтологии АННО ВО «НИЦ “Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии”». E-mail: vera1577@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9819-6835

Natalia V. Baryshnikova – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Institute of Experimental Medicine. E-mail: baryshnikova_nv@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7429-0336

Yury P. Uspenskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University. E-mail: uspenskiy65@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6434-1267

Alexey A. Krasnov – D. Sci. (Med.), Herzen Russian State Pedagogical University. E-mail: dr_krasnov@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8732-6390

Sergey V. Petlenko – D. Sci. (Med.), Golikov Research Clinical Center of Toxicology. E-mail: petlenko@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2752-4598

Vera A. Apryatina – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology. E-mail: vera1577@mail.ru; ORCID: 0000-0002-9819-6835

Topical issues of prevention of stomach cancer: A review

Yury P. Uspenskiy^{1,2}, Natalia V. Baryshnikova^{1,2,3}, Alexey A. Krasnov⁴, Sergey V. Petlenko⁵, Vera A. Apryatina⁶

¹Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

³Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

⁴Herzen Russian State Pedagogical University, Saint Petersburg, Russia;

⁵Golikov Research Clinical Center of Toxicology, Saint Petersburg, Russia;

⁶Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, Saint Petersburg, Russia

Abstract

Prevention of gastric cancer, both primary and secondary, is an extremely important component of the management of gastroenterological patients. The correct collection of anamnesis with an assessment of the hereditary (family) cancer risk, the action of risk factors (eating disorders, habitual/chronic intoxication, obesity, *Helicobacter pylori* infection, etc.), as well as the use of gastroprotectors (in particular, the drug Regastim Gastro), especially in persons with potentially precancerous condition is chronic atrophic gastritis. According to the data of a double-blind placebo-controlled randomized study Regastim Gastro (active ingredient – alpha-glutamyl tryptophan) in the treatment of chronic atrophic gastritis, it was found that this drug has a powerful anti-inflammatory effect and regenerative activity. Taking the drug Regastim Gastro, compared with placebo, statistically significantly contributed to a decrease in the number of inflammatory infiltration cells per 1 mm² of the gastric mucosa. Regastim Gastro decreases in eosinophilic (3 times) and neutrophilic (4 times) infiltration of the gastric mucosa and also reduced the number of macrophages, lymphocytes and plasmocytes. In addition to anti-inflammatory properties, the drug also had a pronounced regenerative effect. Taking of Regastim Gastro statistically significant ($p=0.028$) increases in the number of glands per 1 mm² of the gastric mucosa – by 26.1% compared with the initial screening indicators. In the group of patients taking placebo, on the contrary, there was a further progression of the pathological process, accompanied by a decrease in the number of glands per 1 mm² of the gastric mucosa after the end of treatment in comparison with the initial indicators. After the course of therapy, the number of glands per 1 mm² of the gastric mucosa in patients taking the drug Regastim Gastro was statistically significantly higher in comparison with the results in the placebo group ($p=0.013$). After the course of Regastim Gastro, there was an improvement in acid production: a shift in the acidic side of the average pH value (1.6 times) and an increase in the value of the acidity index, both when compared with the initial values (5.4 times) and in comparison with the placebo group (2.9 times). The intake of Regastim Gastro to patients with gastritis, both *H. pylori* (+) and *H. pylori* (-) before the development of atrophy of the gastric mucosa can reduce the inflammatory factor, prevent the occurrence of atrophy and may have maximum anti-carcinogenic action.

Keywords: atrophy, stomach cancer, gastroprotectors, alpha-glutamyl-tryptophan

For citation: Uspenskiy YuP, Baryshnikova NV, Krasnov AA, Petlenko SV, Apryatina VA. Topical issues of prevention of stomach cancer: A review. Consilium Medicum. 2022;24(5):358–364. DOI: 10.26442/20751753.2022.5.201922

онкологической патологии в России [2], а также является второй по значимости причиной смерти от рака во всем мире [3].

2. Рак желудка – одно из немногих онкологических заболеваний, одна из важных причин которого устранима. Это своевременное выявление и эрадикация *Helicobacter pylori*, колонизирующего слизистую оболочку желудка (микроб, который признан канцерогеном первого порядка Международным агентством по изучению рака) [4, 5].

Мероприятия по предупреждению развития рака можно разделить на первичную и вторичную профилактику. Первичная, или доклиническая, профилактика рака желудка подразумевает предупреждение возникновения опухоли и предшествующих предопухоловых состояний. Достигается это с помощью устранения, ослабления или нейтрализации воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды, модификации образа жизни, повышения неспецифической резистентности организма, а также посредством проведения просветительской противораковой работы, т.е. информирования пациентов о факторах риска развития различных злокачественных опухолей, симптомах тревоги, предраковых состояниях и заболеваниях [1].

Одна из важных составляющих первичной профилактики – это уменьшение или нивелирование воздействия следующих факторов риска развития рака желудка [6–13]:

1. Генетические факторы: наличие ближайших родственников с выявленным раком желудка.
2. Фактор питания: включение в рацион большого количества красного мяса, копченостей, жира, большого содержания соли.
3. Факторы внешней среды: действие канцерогенных химических и физических факторов, например нитратов и нитритов при продолжительном воздействии, а также асбеста, полициклических ароматических угле-

водородов или других профессиональных вредных факторов.

4. Привычные интоксикации: табакокурение, злоупотребление алкоголем, а также длительный прием некоторых лекарственных средств.
5. Фактор возраста: риск развития рака желудка повышается у лиц старше 45–50 лет.
6. Действие инфекционных агентов:
 - *H. pylori*;
 - вирус Эпштейна–Барр.
7. Фактор сопутствующих заболеваний:
 - патология пищеварительной системы: хронический атрофический гастрит, язвенная болезнь желудка, полипы и полипоз желудка, болезнь Менетрие, пернициозная анемия (болезнь Аддисона), аутоиммунный атрофический гастрит, гистологические признаки кишечной метаплазии или дисплазии желудка;
 - ожирение;
 - нарушение микробиоты желудочно-кишечного тракта.

После определения основных факторов риска наиболее важным является создание комплекса конкретных мероприятий, направленных на нивелирование или хотя бы уменьшение неблагоприятных воздействий в плане первичной профилактики рака желудка.

Генетические факторы. Наследственность, отягощенная по раку желудка, сопряжена с увеличением риска развития этого злокачественного заболевания у индивидуума в 2–10 раз [14]. Первичная профилактика рака может осуществляться по двум направлениям. Во-первых, при выявлении у пациента рака желудка его ближайшие родственники должны быть информированы о повышенных рисках развития рака у них, а также им должно быть предложено регулярное обследование с целью выявления возможных предраковых заболеваний и обнаружения рака желудка на самой ранней стадии. Во-вторых, если при сборе семейно-

го анамнеза выясняется, что у пациента есть родственники первой линии с раком желудка, то таким людям должны быть даны рекомендации по регулярному прохождению скринингового обследования. Следует обратить внимание на то, что повышение риска возникновения рака желудка может быть и при других генетических заболеваниях, например при синдроме Линча, Пейтца–Егерса, Ли–Фраумени, Коудена, семейном аденоматозном полипозе, наследственном раке молочной железы и яичников и т.п. [15]. Лица с этими заболеваниями также подлежат диспансеризации с целью раннего выявления рака желудка.

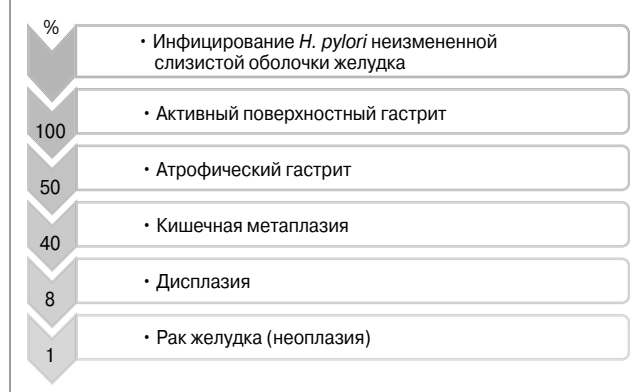
Фактор питания. Для уменьшения негативной роли этого фактора рекомендуется рационализация питания: употребление свежих фруктов, клетчатки, витаминов (особенно бета-каротина, витамина С), зеленого чая, белого мяса [16–18]. Риск некардиального рака желудка снижается также у лиц, придерживающихся средиземноморской диеты [19]. Важным моментом является ограничение потребления соли, поскольку показано, что увеличение в рационе соли на 5 г в сутки повышает риск развития рака желудка на 12% [20]. Рекомендуется уменьшение употребления красного мяса, копченостей и животных жиров. Считается, что красное мясо может увеличить риск развития рака желудка [21–22].

Факторы внешней среды. Уменьшению воздействия канцерогенных химических и физических факторов могут способствовать отказ от использования агрессивных химических реагентов, оптимизация и повышение безопасности места работы индивидуума, окружающей его природной среды, дома, в котором он живет. Отдельно можно рассмотреть такой внешний фактор, как длительный прием ингибиторов протонной помпы (ИПП), которые некоторые исследователи рассматривают как потенциальный независимый фактор риска развития рака желудка, повышающий вероятность возникновения этого заболевания в 2,4–3,0 раза [23–25]. В литературе описывается возможный механизм канцерогенеза при использовании этой группы препаратов, который связывают с гипергастринемией на фоне приема ИПП [26], потенциально увеличивающей риск развития онкологических заболеваний.

В частности, есть работы, демонстрирующие взаимосвязь между гипергастринемией и риском развития рака желудка у лабораторных животных [27–32]. С другой стороны, длительное применение ИПП в случае персистенции *H. pylori* в слизистой оболочке желудка ведет к транслокации зоны колонизации возбудителя из антрального отдела в тело желудка, развитию пангастрита и атрофии слизистой оболочки желудка [33–35]. Следовательно, к продолжительному приему этой группы препаратов надо относиться взвешенно, а при назначении длительной терапии ИПП (при лечении гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в качестве терапии прикрытия и др.) необходимо определять *H. pylori*-статус пациента и своевременно проводить эрадикационную и гастропротекторную терапию. В этом плане также возможно использовать препарат Регастим Гастро, который помимо гастропротекторной активности обладает способностью к восстановлению поврежденной слизистой желудка.

Привычные интоксикации. В исследованиях продемонстрировано, что у курящих или когда-либо куривших людей по сравнению с некурящими риск рака желудка увеличен на 45% [36]. По данным Международного агентства по изучению рака, курение может быть причиной развития до 10% всех случаев рака желудка [37]. В отношении алкоголя прослеживается дозозависимый эффект: риск возникновения рака желудка повышается при употреблении пива или крепкого алкоголя в больших дозах ежедневно [38–39]. Следовательно, отказ от курения и употребления алкоголя, в первую очередь борьба с табакокурением, являются важными компонентами по профилактике самых разных видов рака, в том числе рака желудка.

Рис. 1. Каскад Корреа – изменения слизистой оболочки желудка при инфицировании *H. pylori*.



Действие инфекционных агентов. Вирус Эпштейна–Барр ассоциирован с лимфоэпителиомоподобными карциномами желудка. Недавний систематический обзор и метаанализ исследований «случай-контроль» показали, что персистенция этого вируса связана с 18-кратным повышением риска рака желудка [40]. Некоторые исследования «случай-контроль» показали, что одновременное заражение *H. pylori* и вирусом Эпштейна–Барр связано с более тяжелым воспалением желудка и повышенным риском рака желудка [41, 42]. Однако если в отношении потенциальной канцерогенности вируса Эпштейна–Барр еще ведется дискуссия, то роль *H. pylori* как пускового фактора развития рака желудка уже никто не отрицает. Более того, в VI Маастрихтском соглашении инфекция *H. pylori* рассматривается как основной этиологический фактор наследственной аденокарциномы желудка, включая рак проксимального отдела желудка [43]. В цепочке возникающих под воздействием факторов риска патологических изменений слизистой оболочки желудка от гастрита до аденокарциномы, известной как каскад Корреа, в качестве примера триггерного фактора как раз приводится инфицирование *H. pylori* (рис. 1) [44, 45].

Из рисунка видно, что инфицирование *H. pylori* приводит к развитию рака желудка у всего лишь 1% пациентов, но если смотреть в целом, то на долю этого инфекционного фактора может приходиться до 70–90% всех случаев некардиальной аденокарциномы желудка [46–49]. Во многих исследованиях прослеживается связь повышенного риска атрофии слизистой оболочки желудка и рака желудка с инфицированием *sagA(+)* штаммами *H. pylori* [50, 51]. Профилактика воздействия инфекционных канцерогенных факторов может осуществляться с помощью проведения санитарно-просветительской работы с населением с целью предупреждения заражения данными микроорганизмами, а также с помощью эрадикации этих микроорганизмов, в частности *H. pylori*. Согласно российским и международным рекомендациям эффективная антихеликобактерная терапия, особенно проведенная до начала развития атрофических изменений в слизистой оболочке желудка, способствует достоверному снижению риска развития рака желудка [43, 52, 53].

Всем пациентам с хроническим атрофическим гастритом, ассоциированным с *H. pylori*, для предотвращения прогрессирования атрофии также рекомендуется проведение эрадикационной терапии [43, 54–57]. Однако пациенты с высокой стадией гастрита и/или обширной эндоскопической атрофией по системе OLGA/OLGIM III–IV даже в случае успешной эрадикации *H. pylori* по-прежнему подвержены риску развития рака желудка [43]. Следовательно, лицам, инфицированным *H. pylori*, в качестве оптимальной первичной профилактики рака желудка можно предложить проведение эрадикационной терапии, что особенно эффективно до развития атрофии слизистой оболочки желудка. Возможности восстановления атрофированной

слизистой оболочки желудка как способа профилактики онкопатологии желудка рассмотрены ниже.

Фактор сопутствующих заболеваний. Ожирение считается самостоятельным фактором риска рака желудка [58]. Возможные механизмы, связывающие ожирение с раком желудка, могут включать желудочно-пищеводный рефлюкс, связанный с ожирением, инсулинорезистентность, измененные уровни адипонектина, лептина, грелина (регуляция пищевого поведения) и аномально повышенный уровень инсулиноподобного фактора роста в крови, а также стимуляцию хронического воспалительного процесса в организме [59, 60]. Установлено, что ожирение связано с более высокими уровнями провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухоли α , интерлейкин-6 и С-реактивный белок [61]. В свою очередь, воспаление может стимулировать развитие рака путем активации комплексного пути нуклеотидного универсального фактора трансляции NF- κ B [62]. Для уменьшения влияния ожирения рекомендуется повышение физической активности и борьба с избыточным весом.

Нарушения микробиоты желудочно-кишечного тракта, в первую очередь желудка, могут быть связаны с повышенным риском рака желудка [63–65]. При этом нет единого мнения о взаимосвязи между разнообразием микробиоты и раком желудка, однако несколько исследований показали связь между изменением уровня конкретных микроорганизмов и раком желудка. Так, обнаружено, что *Lactobacillus* и *Lactococcus* присутствуют в более высоких пропорциях у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой [66–68]. Хотя в исследованиях не продемонстрировано причинно-следственной роли нарушений микробиоты, исследователи предполагают потенциальный механизм чрезмерной представленности этих родов бактерий у пациентов с раком желудка: *Lactococcus* и *Lactobacillus* содержат микроорганизмы, которые продуцируют молочную кислоту и теоретически могут способствовать прогрессированию опухоли, учитывая, что лактат может служить источником энергии для роста опухоли и ангиогенеза [69].

Другое исследование продемонстрировало, что семейство *Lachnospiraceae* увеличено у пациентов с раком желудка по сравнению с контрольной группой [66]. Увеличение количества микробов семейства *Lachnospiraceae* может быть связано с поддержанием воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка [70]. В дополнение к увеличению доли *Lachnospiraceae* и *Lactobacillus* L. Wang и соавт. сообщили, что тип *Nitrospira* присутствовал у всех пациентов с раком желудка, но полностью отсутствовал у пациентов с хроническим гастритом [71]. Несколько родов бактерий, обычно встречающихся в полости рта, включая *Fusobacterium*, *Veillonella*, *Leptotrichia*, *Haemophilus* и *Campylobacter*, также обнаружены в более высоких относительных количествах у больных раком желудка [68]. Однако вопросы возможной роли желудочной микробиоты в потенцировании развития рака желудка нуждаются в дальнейшем изучении.

Достаточно сложно обстоят дела с ведением пациентов с заболеваниями, которые считаются предраковыми (хронический атрофический гастрит, полипы и полипоз желудка, болезнь Менетрие, пернициозная анемия). При выявлении этих заболеваний, а также предраковых гистологических изменений слизистой оболочки желудка (атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии) рекомендованы мероприятия, входящие в понятие вторичной (клинической) профилактики рака желудка, или скрининга рака желудка, включающей в себя раннее выявление и лечение предопухолевых состояний, диспансеризацию, динамическую эндоскопическую диагностику и гистологическое исследование.

На сегодняшний день национальные популяционные программы скрининга рака желудка в бессимптомной популяции существуют только в Японии и Южной Корее [72], где показатели заболеваемости раком желудка достаточно высоки (в том числе и из-за особенностей национальных

блюд), но в течение последних лет имеют тенденцию к снижению. Согласно этим программам проводится эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с интервалами в 2–3 года начиная с 40 лет (Корея) и 50 лет (Япония) [73, 74].

В странах с низкой заболеваемостью раком желудка массовый популяционный скрининг рака не настолько эффективен, не ведет к снижению смертности и экономически невыгоден [75]. В России пока нет национальных программ скрининга рака желудка, но проводится оптимизация диспансерного учета пациентов с целью максимально раннего выявления предраковых заболеваний и состояний, а также диагностики рака желудка на ранних стадиях. При этом особое внимание нужно уделять лицам старше 45–50 лет, когда начинает действовать возрастной фактор риска развития рака желудка.

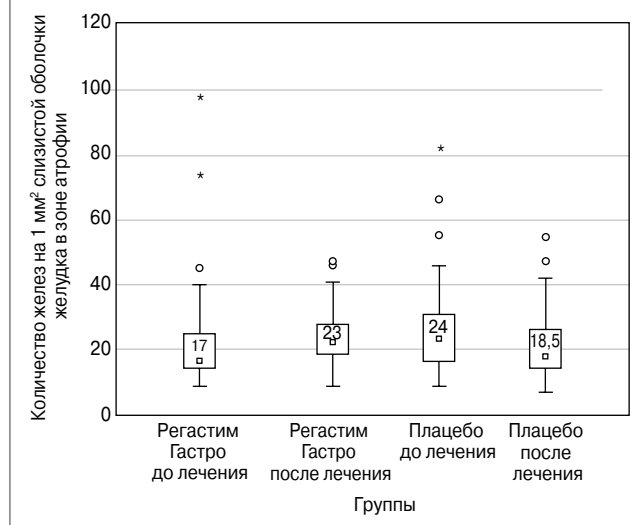
К методам профилактики рака желудка относится также использование лекарственных препаратов, которые способствуют стабилизации или регрессу атрофии слизистой оболочки желудка, – гастропротекторов и стимуляторов репарации тканей. К представителям первой группы (гастропротекторам) относятся ребамипид, висмута трикалия дицитрат. Ко второй группе – стимуляторам репарации тканей – Регастим Гастро (альфа-глутамил-триптофан).

Ребамипид обеспечивает защиту слизистой оболочки желудка посредством стимулирования синтеза простагландинов, ингибирования продуктов окислительного стресса, провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также улучшения кровоснабжения слизистой оболочки желудка, повышения синтеза гликопротеинов и бикарбонатов и усиления пролиферации эпителиальных клеток желудка [76, 77]. Антихеликобактерный эффект ребамипида нуждается в дальнейшем изучении, но снижение адгезии *H. pylori* к эпителиоцитам при его воздействии доказано [78]. Длительный прием ребамипида в течение 1 года потенцирует репаративные процессы в слизистой оболочке желудка и приводит к уменьшению воспаления (нейтрофильной и мононуклеарной инфильтрации) как в присутствии *H. pylori*, так и после его эрадикации [79, 80].

Висмут трикалия дицитрат в первую очередь используется для повышения эффективности эрадикационной терапии, поскольку первичная и вторичная резистентность *H. pylori* к данному препарату отсутствует, он обладает собственным антихеликобактерным эффектом и способствует повышению успешности эрадикации возбудителя даже в случае его резистентности к кларитромицину [81]. Висмута трикалия дицитрат обладает свойствами кишечного антисептика, и его включение в схемы эрадикационной терапии уменьшает риск таких побочных эффектов, как антибиотикоассоциированная диарея и дисбиоз кишечника, он также оказывает благоприятное влияние на состояние кишечной эндоекологии [82, 83]. Цитопротективные свойства препаратов висмута связаны с уменьшением воспаления в слизистой оболочке желудка и с подавлением процессов перекисного окисления липидов [84, 85]. Кроме того, препараты висмута способны стимулировать обратное развитие атрофии [86].

Разработанный в АО МБНПК «Цитомед» препарат Регастим Гастро (альфа-глутамил-триптофан) может занять достойное место в списке средств, включенных в комплексную терапию хронического атрофического гастрита благодаря широкому потенциалу возможностей, в особенности регенераторному эффекту, способствующему регрессу атрофии слизистой оболочки желудка. Впервые свойства гастропротектора и стимулятора репарации тканей у альфа-глутамил-триптофана выявили в доклинических исследованиях, где было показано, что его введение препятствует развитию язвенных поражений желудка, вызванных индометацином, со снижением площади деструкций слизистой оболочки желудка крыс в 5 раз. Препарат способствовал уменьшению количества и площади язвенных поражений

Рис. 2. Диаграмма размаха динамики количества железа на 1 мм² слизистой оболочки желудка в процессе приема препарата Регастим Гастро и плацебо (представлены медианы, 25 и 75% квартили, выбросы значений, минимальные и максимальные значения показателя).



желудка, вызванных стрессом, в 2,3–2,6 раза, а также снижал в сыворотке концентрацию конечного продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида – в 2,1 раза и приводил к повышению активности супероксиддисмутазы в 1,6 раза по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы [87].

В клинических исследованиях прием альфа-глутамил-триптофана способствовал достоверному снижению заболеваемости органов пищеварения у лиц, подверженных воздействию неблагоприятных профессиональных факторов химической природы, в 1,5 раза, со 125,1 до 85,7%, а при последующем наблюдении зафиксирована тенденция к снижению уровня желудочно-кишечной патологии, которая сохранялась у обследованных в течение 1 года после первичного обследования и применения препарата [88, 89].

Согласно результатам двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования эффективности и безопасности препарата Регастим Гастро в терапии хронического атрофического гастрита, установлено, что он обладает мощным противовоспалительным действием и регенераторной активностью.

Прием Регастим Гастро по сравнению с плацебо статистически значимо способствовал снижению количества клеток воспалительной инфильтрации на 1 мм² слизистой оболочки желудка: эозинофильных гранулоцитов – в 3 раза, нейтрофильных гранулоцитов – в 4 раза, макрофагов – в 1,5 раза, лимфоцитов – на 28,2%, плазмочитов – на 29,6%. На фоне приема препарата Регастим Гастро имело место статистически значимое ($p=0,028$) увеличение на 26,1% количества железа на 1 мм² слизистой оболочки желудка в сравнении с исходными показателями скрининга.

В группе пациентов, принимавших плацебо, напротив, отмечалось снижение количества железа на 1 мм² слизистой оболочки желудка после окончания лечения в сравнении с показателями скрининга. Межгрупповое сравнение итоговых показателей лечения продемонстрировало, что после курса терапии у пациентов, принимавших препарат Регастим Гастро, количество железа на 1 мм² слизистой оболочки желудка было статистически значимо больше в сравнении с результатами в группе принимавших плацебо ($p=0,013$); рис. 2.

После курсового приема Регастим Гастро отмечалось и улучшение кислотопродукции, наблюдались следующие статистически значимые изменения: смещение в кислую сторону среднего значения pH в 1,59 раза и повышение

значения индекса кислотности как при сравнении с исходными значениями – в 5,44 раза, так и в сравнении с группой принимавших плацебо – в 2,94 раза [90].

Заключение

Профилактика рака желудка, как первичная, так и вторичная, является важным компонентом ведения пациентов гастроэнтерологического профиля. Необходимы актуальный и правильный сбор анамнеза с оценкой вероятности развития наследственного (семейного) рака и устранение факторов риска, в том числе эрадикация *H. pylori*, и применение гастропротекторов (в частности, Регастим Гастро), особенно у лиц с потенциально предраковым состоянием – хроническим атрофическим гастритом. Назначение Регастим Гастро пациентам с гастритом, как *H. pylori* (+), так и *H. pylori* (-), еще до развития атрофии слизистой оболочки желудка с целью уменьшения фактора воспаления и предупреждения возникновения атрофии может иметь максимальную антиканцерогенную активность.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Первичная профилактика рака – первая линия обороны в противораковой борьбе. Режим доступа: <https://rosoncower.ru/library/another/004.pdf>. Ссылка активна на 09.09.2022 [Pervichnaia profilaktika raka – pervaia liniia oborony v protivorakovoi bor'be. Available at: <https://rosoncower.ru/library/another/004.pdf>. Accessed: 09.09.2022 (in Russian)].
- Roser M, Ritchie H. Cancer. Available at: <https://ourworldindata.org/cancer>. Accessed: 09.09.2022.
- Herrera V, Parsonnet J. Helicobacter pylori and gastric adenocarcinoma. *Clin Microbiol Infect.* 2009;15(11):971-6. DOI:10.1111/j.1469-0691.2009.03031.x
- Бордин Д.С. Рак желудка: на что обратить внимание врачу первичного звена? *Лечащий врач.* 2022. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/articles/15438338?ysclid=l8blqxl25u937289776>. Ссылка активна на 09.09.2022 [Bordin DS. Rak zheludka: na chto obratit' vnimanie vrachu pervichnogo zvena? *Lechashchii vrach.* 2022. Available at: <https://www.lvrach.ru/articles/15438338?ysclid=l8blqxl25u937289776>. Accessed: 09.09.2022 (in Russian)].
- World Cancer Report. Available at: <https://www.iarc.who.int/featured-news/new-world-cancer-report/>. Accessed: 09.09.2022.
- Заридзе Д.Г. Эпидемиология и этиология злокачественных заболеваний. Канцерогенез. М.: Научный мир, 2000, с. 26-30, 34-56 [Zaridze DG. Kantserogenez. Moscow: Nauchnyi mir, 2000, p. 26-30, 34-56 (in Russian)].
- Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез. М.: Научный мир, 2000, с. 86-87 [Kopnin BP. Opukholevyie supressory i mutatornyie geny. Kantserogenez. Moscow: Nauchnyi mir, 2000, p. 86-87 (in Russian)].
- Черноусов А.Ф., Поликарпов С.А., Годзелю Э.А. Ранний рак и предопухолевые заболевания желудка. М.: ИздАТ, 2002 [Chernousov AF, Polikarpov SA, Godzhelo EA. Rannii rak i predopukhovevye zabolevaniia zheludka. Moscow: IzdAT, 2002 (in Russian)].
- Gotoda T, Yanagisawa A, Sasako M, et al. Incidence of lymph node metastasis from early gastric cancer: estimation with a large number of cases at two large centers. *Gastric Cancer.* 2000;3(4):219-25. DOI:10.1007/s10011720
- Сельчук В.Ю., Никулин М.П. Рак желудка. *РМЖ.* 2003;26:1441 [Sel'chuk VYu, Nikulin MP. Rak zheludka. *RMZh.* 2003;26:1441 (in Russian)].

11. Прохоров А.В., Лабунец И.Н., Короткевич П.Е., Гедревич З.Э. Рак желудка: учебно-методическое пособие. Минск: БГМУ, 2021 [Prokhorov AV, Labunets IN, Korotkevich PE, Gedrevich ZE. Rak zheludka: uchebno-metodicheskoe posobie. Minsk: BGMU, 2021 (in Russian)].
12. Peng WJ, Jia XJ, Wei BG, et al. Stomach cancer mortality among workers exposed to asbestos: a meta-analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2015;141(7):1141-9. DOI:10.1007/s00432-014-1791-3
13. Welling R, Beaumont JJ, Petersen SJ, et al. Chromium VI and stomach cancer: a metaanalysis of the current epidemiological evidence. *Occup Environ Med*. 2015;72(2):151-9. DOI:10.1136/oemed-2014-102178
14. Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA. Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2010;102(2):237-42. DOI:10.1038/sj.bjc.6605380
15. van der Post RS, Vogelaar IP, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical guidelines with an emphasis on germline CDH1 mutation carriers. *J Med Genet*. 2015;52(6):361-74. DOI:10.1136/jmedgenet-2015-103094
16. Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, et al. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type: case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev*. 2007;16(4):312-27. DOI:10.1097/01.cej.0000236255.95769.22
17. Huang Y, Chen H, Zhou L, et al. Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2017;20(17):3183-92. DOI:10.1017/S1368980017002208
18. Kim SR, Kim K, Lee SA, et al. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*. 2019;11(4):826. DOI:10.3390/nu11040826
19. Buckland G, Travier N, Huerta JM, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015;137(3):598-606. DOI:10.1002/ijc.29411
20. Fang X, Wei J, He X, et al. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015;51(18):2820-32. DOI:10.1016/j.ejca.2015.09.010
21. Ferro A, Rosato V, Rota M, et al. Meat intake and risk of gastric cancer in the Stomach cancer Pooling (StoP) project. *Int J Cancer*. 2020;147(1):45-55. DOI:10.1002/ijc.32707
22. González CA, Jakszyn P, Pera G, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(5):345-54. DOI:10.1093/jnci/djj071
23. Brusselselaers N, Wahlin K, Engstrand L, Lagergren J. Maintenance therapy with proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a nationwide population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2017;7(10):e017739. DOI:10.1136/bmjopen-2017-017739
24. Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, et al. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori*: a population-based study. *Gut*. 2018;67(1):28-35. DOI:10.1136/gutjnl-2017-314605
25. Suissa S, Suissa A. Proton-pump inhibitors and increased gastric cancer risk: time-related biases. *Gut*. 2018;67(12):2228-9. DOI:10.1136/gutjnl-2017-315729
26. Waldum HL, Sandvik AK, Brenna E, Petersen H. Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut*. 1991;32(6):698-701. DOI:10.1136/gut.32.6.698
27. Berlin RG. Omeprazole. Gastrin and gastric endocrine cell data from clinical studies. *Dig Dis Sci*. 1991;36(2):129-36. DOI:10.1007/BF01300745
28. Kidd M, Tang LH, Modlin IM, et al. Gastrin-mediated alterations in gastric epithelial apoptosis and proliferation in a mastomys rodent model of gastric neoplasia. *Digestion*. 2000;62(2-3):143-51. DOI:10.1159/000007806
29. Ho AC, Horton KM, Fishman EK. Gastric carcinoid tumors as a consequence of chronic hypergastrinemia: spiral CT findings. *Clin Imaging*. 2000;24(4):200-3. DOI:10.1016/s0899-7071(00)00199-6
30. Henwood M, Clarke PA, Smith AM, Watson SA. Expression of gastrin in developing gastric adenocarcinoma. *Br J Surg*. 2001;88(4):564-8. DOI:10.1046/j.1365-2168.2001.01716.x
31. Dockray GJ, Varro A, Dimaline R, Wang T. The gastrins: their production and biological activities. *Annu Rev Physiol*. 2001;63:119-39. DOI:10.1146/annurev.physiol.63.1.119
32. Риск развития злокачественных новообразований у больных, получающих ингибиторы протонной помпы. Режим доступа: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2016/01/27/> Ссылка активна на 09.09.2022 [Risk razvitiia zlokachestvennykh novoobrazovaniy u bol'nykh, poluchaiushchikh inhibitory protonnoi pompy. Available at: <https://rosoncweb.ru/news/oncology/2016/01/27/> Accessed: 09.09.2022 (in Russian)].
33. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*. 1996;334(16):1018-22. DOI:10.1056/NEJM199604183341603
34. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, et al. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in long-standing acid suppression. *Helicobacter*. 2000;5(4):206-14. DOI:10.1046/j.1523-5378.2000.00032.x
35. Lundell L, Havu N, Miettinen P, et al. Changes of gastric mucosal architecture during long-term omeprazole therapy: results of a randomized clinical trial. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(5):639-47. DOI:10.1111/j.1365-2036.2006.02792.x
36. González CA, Pera G, Agudo A, et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2003;107(4):629-34. DOI:10.1002/ijc.11426
37. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 83: Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004. Available at: <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono83-1.pdf>. Accessed: 09.09.2022.
38. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StoP project consortium. *Int J Cancer*. 2017;141(10):1950-62. DOI:10.1002/ijc.30891
39. Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X. Alcohol Consumption and Gastric Cancer Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2017;23:238-46. DOI:10.12659/msm.899423

40. Tavakoli A, Monavari SH, Soleymani Mohammadi F, et al. Association between Epstein-Barr virus infection and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):493. DOI:10.1186/s12885-020-07013-x
41. Cárdenas-Mondragón MG, Torres J, Flores-Luna L, et al. Case-control study of Epstein-Barr virus and Helicobacter pylori serology in Latin American patients with gastric disease. *Br J Cancer*. 2015;112(12):1866-73. DOI:10.1038/bjc.2015.175
42. Dávila-Collado R, Jarquín-Durán O, Dong LT, Espinoza JL. Epstein-Barr Virus and Helicobacter Pylori Co-Infection in Non-Malignant Gastrointestinal Disorders. *Pathogens*. 2020;9(2):104. DOI:10.3390/pathogens9020104
43. Malfertheiner P, Megraud F, Rokkas T, et al. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022;gutjnl-2022-327745. DOI:10.1136/gutjnl-2022-327745
44. Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1995;19(Suppl. 1):S37-43.
45. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol Clin North Am*. 2013;42(2):211-7. DOI:10.1016/j.gtc.2013.01.002
46. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol*. 2012;13(6):607-15. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70137-7
47. Ekström AM, Held M, Hansson LE, et al. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*. 2001;121(4):784-91. DOI:10.1053/gast.2001.27999
48. Mitchell H, English DR, Elliott F, et al. Immunoblotting using multiple antigens is essential to demonstrate the true risk of Helicobacter pylori infection for gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;28(7):903-10. DOI:10.1111/j.1365-2036.2008.03792.x
49. Brenner H, Arndt V, Stegmaier C, et al. Is Helicobacter pylori infection a necessary condition for noncardia gastric cancer? *Am J Epidemiol*. 2004;159(3):252-8. DOI:10.1093/aje/kwh039
50. Shakeri R, Malekzadeh R, Nasrollahzadeh D, et al. Multiplex H. pylori Serology and Risk of Gastric Cardia and Noncardia Adenocarcinomas. *Cancer Res*. 2015;75(22):4876-83. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-15-0556
51. Simán JH, Engstrand L, Berglund G, et al. Helicobacter pylori and CagA seropositivity and its association with gastric and oesophageal carcinoma. *Scand J Gastroenterol*. 2007;42(8):933-40. DOI:10.1080/00365520601173863
52. Kong YJ, Yi HG, Dai JC, Wei MX. Histological changes of gastric mucosa after Helicobacter pylori eradication: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(19):5903-11. DOI:10.3748/wjg.v20.i19.5903
53. Chen HN, Wang Z, Li X, Zhou ZG. Helicobacter pylori eradication cannot reduce the risk of gastric cancer in patients with intestinal metaplasia and dysplasia: evidence from a meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2016;19(1):166-75. DOI:10.1007/s10120-015-0462-7
54. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2018;28(1):55-70 [Ivashkin VT, Maev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2018;28(1):55-70 (in Russian)]. DOI:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70
55. Лазебник Л.Б., Ткаченко Е.И., Абдулганиева Д.И., и др. VI Национальные рекомендации по диагностике и лечению кислотозависимых и ассоциированных с Helicobacter pylori заболеваний (VI Московские соглашения). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017;2:3-21 [Lazebnik LB, Tkachenko EI, Abdulganiyeva DI, et al. VI National guidelines for the diagnosis and treatment of acid-related and Helicobacter Pylori-Associated diseases (VI Moscow agreement). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2017;2:3-21 (in Russian)].
56. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353-67. DOI:10.1136/gutjnl-2015-309252
57. Kodama M, Murakami K, Okimoto T, et al. Helicobacter pylori eradication improves gastric atrophy and intestinal metaplasia in long-term observation. *Digestion*. 2012;85(2):126-30. DOI:10.1159/000334684
58. Poorolajal J, Moradi L, Mohammadi Y, et al. Risk factors for stomach cancer: a systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2020;42:e2020004. DOI:10.4178/epih.e2020004
59. Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012;17(7):2383-90. DOI:10.2741/4059
60. Harvey AE, Lashinger LM, Hursting SD. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann NY Acad Sci*. 2011;1229:45-52. DOI:10.1111/j.1749-6632.2011.06096.x
61. Mohammadi M. Role of Obesity in the Tumorigenesis of Gastric Cancer. *Int J Prev Med*. 2020;11:148. DOI:10.4103/ijpvm.IJPVM_153_19
62. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *J Clin Oncol*. 2010;28(26):4058-65. DOI:10.1200/JCO.2010.27.9935
63. Stewart OA, Wu F, Chen Y. The role of gastric microbiota in gastric cancer. *Gut Microbes*. 2020;11(5):1220-30. DOI:10.1080/19490976.2020.1762520
64. Dai D, Yang Y, Yu J, et al. Interactions between gastric microbiota and metabolites in gastric cancer. *Cell Death Dis*. 2021;12(12):1104. DOI:10.1038/s41419-021-04396-y
65. Bessède E, Mégraud F. Microbiota and gastric cancer. *Semin Cancer Biol*. 2022;86(Pt. 3):11-7. DOI:10.1016/j.semcancer.2022.05.001
66. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, et al. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep*. 2014;4:4202. DOI:10.1038/srep04202
67. Eun CS, Kim BK, Han DS, et al. Differences in gastric mucosal microbiota profiling in patients with chronic gastritis, intestinal metaplasia, and gastric cancer using pyrosequencing methods. *Helicobacter*. 2014;19(6):407-16. DOI:10.1111/hel.12145
68. Castaño-Rodríguez N, Goh KL, Fock KM, et al. Dysbiosis of the microbiome in gastric carcinogenesis. *Sci Rep*. 2017;7(1):15957. DOI:10.1038/s41598-017-16289-2
69. Sonveaux P, Copetti T, De Saedeleer CJ, et al. Targeting the lactate transporter MCT1 in endothelial cells inhibits lactate-induced HIF-1 activation and tumor angiogenesis. *PLoS One*. 2012;7(3):e33418. DOI:10.1371/journal.pone.0033418
70. Berry D, Reinisch W. Intestinal microbiota: a source of novel biomarkers in inflammatory bowel diseases? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013;27(1):47-58. DOI:10.1016/j.bpg.2013.03.005
71. Wang L, Zhou J, Xin Y, et al. Bacterial overgrowth and diversification of microbiota in gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2016;28(3):261-6. DOI:10.1097/MEG.0000000000000542
72. Бакулин И.Г., Пирогов С.С., Бакулина Н.В., и др. Профилактика и ранняя диагностика рака желудка. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018;7(2):44-58 [Bakulin IG, Pirogov SS, Bakulina NV, et al. Prophylaxis and early diagnosis of stomach cancer. *Dokazatel'naya gastroenterologiya*. 2018;7(2):44-58 (in Russian)]. DOI:10.17116/dokgastro20187244
73. Sugano K. Screening of gastric cancer in Asia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29(6):895-905. DOI:10.1016/j.bpg.2015.09.013
74. Lee S, Jun JK, Suh M, et al. Gastric cancer screening uptake trends in Korea: results for the National Cancer Screening Program from 2002 to 2011: a prospective cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(8):e533. DOI:10.1097/MD.0000000000000533
75. Kim GH, Liang PS, Bang SJ, Hwang JH. Screening and surveillance for gastric cancer in the United States: Is it needed? *Gastrointest Endosc*. 2016;84(1):18-28. DOI:10.1016/j.gie.2016.02.028
76. Naito Y, Yoshikawa T. Rebamipide: a gastrointestinal protective drug with pleiotropic activities. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2010;4(3):261-70. DOI:10.1586/egh.10.25
77. Haruma K, Ito M. Review article: clinical significance of mucosal-protective agents: acid, inflammation, carcinogenesis and rebamipide. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18(Suppl. 1):153-9. DOI:10.1046/j.1365-2036.18.s1.17.x
78. Hayashi S, Sugiyama T, Amano K, et al. Effect of rebamipide, a novel antiulcer agent, on Helicobacter pylori adhesion to gastric epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(8):1895-9. DOI:10.1128/AAC.42.8.1895
79. Haruma K, Ito M, Kido S, et al. Long-term rebamipide therapy improves Helicobacter pylori-associated chronic gastritis. *Dig Dis Sci*. 2002;47(4):862-7. DOI:10.1023/a:1014716822702
80. Kamada T, Sato M, Tokutomi T, et al. Rebamipide improves chronic inflammation in the lesser curvature of the corpus after Helicobacter pylori eradication: a multicenter study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:865146. DOI:10.1155/2015/865146
81. Dore MP, Lu H, Graham DY. Role of bismuth in improving Helicobacter pylori eradication with triple therapy. *Gut*. 2016;65(5):870-8. DOI:10.1136/gutjnl-2015-311019
82. Барышникова Н.В., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Оптимизация лечения больных с заболеваниями, ассоциированными с инфекцией Helicobacter pylori: обоснование необходимости использования препаратов висмута. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009;6:116-21 [Baryshnikova NV, Uspenskii IUP, Tkachenko EI. Optimization of treatment of patients with diseases associated with Helicobacter pylori infection: justifying of bismuth preparations using. *Ekspr Klin Gastroenterol*. 2009;6:116-21 (in Russian)].
83. Парфенов А.И., Ручкина И.Н. Синдром раздраженного кишечника (рекомендации для практических врачей). М., 2008 [Parfenov AI, Ruchkina IN. Sindrom razdrzhenogo kishechnika (rekomendatsii dlya prakticheskikh vrachei). Moscow, 2008 (in Russian)].
84. Tulassay Z, Herszényi L. Gastric mucosal defense and cytoprotection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(2):99-108. DOI:10.1016/j.bpg.2010.02.006
85. Bagchi D, McGinn TR, Ye X, et al. Mechanism of gastroprotection by bismuth subsalicylate against chemically induced oxidative stress in cultured human gastric mucosal cells. *Dig Dis Sci*. 1999;44(12):2419-28. DOI:10.1023/a:1026618501729
86. Кононов А.В., Мозговой С.И., Рыбкина Л.Б., и др. Оценка цитопротективного влияния висмута трикалия дигидрата на слизистую оболочку желудка при эрадикации H. pylori и пролонгированном приеме препарата. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии*. 2014;24(5):21-8 [Kononov AV, Mozgovoi SI, Rybkina LB, et al. Otsenka tsitoprotivnogo vlianiia vismuta trikaliiya ditsitrata na slizistuyu obolochku zheludka pri eradikatsii H. pylori i prolongirovannom prieme preparata. *Rossiiskii zhurnal gastroenterologii, gepatologii i koloproktologii*. 2014;24(5):21-8 (in Russian)].
87. Петленко И.С., Егорова Т.Ю., Петленко С.В., и др. Экспериментальное изучение специфической активности L-Глутамил-L-Триптофана. *Современные проблемы науки и образования*. 2019;3:175 [Petlenko IS, Egorova TY, Petlenko SV, et al. Experimental study of the specific activity of L-glutamyl-L-tryptophan. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019;3:175 (in Russian)].
88. Петленко С.В. Иммунная система человека в условиях химической опасности. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2007 [Petlenko SV. Immunnaya sistema cheloveka v usloviyakh khimicheskoi opasnosti. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Saint Petersburg, 2007 (in Russian)].
89. Петленко С.В., Иванов М.Б., Лось С.П., и др. Новый подход к интегральной оценке иммунной системы человека в условиях воздействия комплекса факторов химически опасных объектов. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2010;11:195-216 [Petlenko SV, Ivanov MB, Los SP, et al. The new approach to an integrates estimation of immune system of the person in conditions of influence of a complex of factors of objects of chemical hazard. *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal*. 2010;11:195-216 (in Russian)].
90. Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Краснов А.А., и др. Влияние Регастим Гастро на восстановление кислотопродукции в желудке по данным суточной рН-метрии у больных хроническим атрофическим гастритом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2022;198(2):40-7 [Uspenskii YuP, Baryshnikova NV, Krasnov AA, et al. The effectiveness of Regasthim Gastro in restoring acid production in the stomach according to daily pH-metry in patients with chronic atrophic gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;198(2):40-7 (in Russian)]. DOI:10.31146/1682-8658-ecg-198-2-40-47

Статья поступила в редакцию /

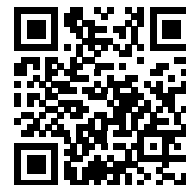
The article received:

07.09.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

26.09.2022



OMNIDOCUTOR.RU