

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014  
УДК 616.33-006.04-092:579.835.12

Белая О.Ф., Волчкова Е.В., Паевская О.А., Зуевская С.Н., Юдина Ю.В., Пак С.Г.

### РОЛЬ HELICOBACTER PYLORI В ПРОЦЕССЕ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ПУТЕМ ДИСРЕГУЛЯЦИИ ЭКСПРЕССИИ МИКРОРНК

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

*Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки практически в 90–100% случаев ассоциирована с Helicobacter pylori. Тяжелое заболевание желудка – аденокарцинома – в 70–90% случаев вызвано инфицированием H. pylori. Считается статистически доказанным, что у инфицированных этой бактерией повышен риск развития рака желудка. Helicobacter pylori экспрессирует спектр факторов вирулентности, которые вызывают дисрегуляцию внутриклеточных сигнальных путей в клетках хозяина, что снижает устойчивость к неопластической трансформации. В обзоре представлены данные о выявленных к настоящему времени deregulированных микроРНК при ассоциированных с H. pylori заболеваниях, включая рак желудка, и немногочисленные данные об их биологическом значении. Рост числа исследований, подтверждающих вовлечение микроРНК на различных стадиях карциногенеза – от гастрита до формирования метастазов, свидетельствует о важности нового направления исследований.*

Ключевые слова: Helicobacter pylori; язвенная болезнь; факторы патогенности; микроРНК.

Для цитирования: Эпидемиология и инфекционные болезни. 2014; 19 (6): 43–47.

Belaia O.F., Volchkova E.V., Paevskaya O.A., Zuevskaya S.N., Yudina Yu.V., Pak S.G.

THE ROLE OF HELICOBACTER PYLORI IN THE PROCESS OF CARCINOGENESIS BY MEANS OF DYSREGULATION OF MIRNA EXPRESSION

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya Str., Moscow, Russian Federation, 119991

*Duodenal ulcer is associated with Helicobacter pylori almost in 90-100% of cases. Severe disease of the stomach - adenocarcinoma - is caused by infection with Helicobacter pylori in 70-90% of cases. Persons infected with this bacterium were proven statistically to be in group of the increased risk of the development of gastric cancer. Helicobacter pylori expresses a spectrum of virulence factors which cause dysregulation of intracellular signaling pathways in a host cell, that reduces the resistance to neoplastic transformation. In the review there are presented data about identified to the present time deregulated miRNAs associated with H.pylori diseases, including cancer of the stomach, and a few data on their biological significance. The growing number of studies confirming the involvement of miRNAs in various stages of carcinogenesis - from gastritis to the formation of metastases - demonstrates the importance of the new directions of the research.*

Key words: Helicobacter pylori; peptic ulcer disease; pathogenicity factors; miRNAs.

Citation: Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni. 2014; 19 (6): 43–47.

*Helicobacter pylori (Hp)* – бактерия в форме спирали, которая поражает стенку желудка и двенадцатиперстной кишки, вызывая атрофический гастрит, язвенную болезнь и злокачественные новообразования. Общая инфицированность населения земного шара *Hp* достигает почти 60%. В развивающихся странах к середине жизни инфицированность достигает 90-95%. В России носительство *Hp* составляет от 60,7 до 100% [1].

Заболевания желудка относятся к числу наиболее часто встречающейся патологии среди населения. Их социальное значение определяется не только распространённостью, но и хроническим рецидивирующим течением, обуславливающим зна-

чительную временную, а подчас и стойкую утрату трудоспособности. Осложнения, возникающие при тяжёлом течении и несвоевременном лечении этих заболеваний, несут угрозу жизни больного.

По данным мировой статистики, около 7–14% взрослого населения страдают язвенной болезнью (ЯБ). В Российской Федерации больных с этим заболеванием более 3 млн [2]. Распространённость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) достигает среди взрослого населения 50% [3]. Хронический гастрит (ХГ) занимает центральное место среди заболеваний желудка. В странах с развитой статистикой он фиксируется у 80–90% больных [4]. В России, по данным одного из исследований, *Hp* выявлялся при ХГ у 80,91±0,81% обследованных, при ГЭРБ – у 72,97±0,75%, а при ЯБ – у 70,45±0,42% [5].

ЯБ двенадцатиперстной кишки практически в 90–100% случаев ассоциирована с *Hp*. Антибактериальная терапия, которая направлена на уничтожение бактерии, приводит к рубцеванию язвы.

---

Для корреспонденции (correspondence to): **Белая Ольга Федоровна**, доктор мед. наук, проф., зав. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова», e-mail: ofbelaya@mail.ru

Тяжелое заболевание желудка – аденокарцинома – в 70–90% случаев вызвано инфицированием *Hp*. Считается статистически доказанным, что у инфицированных этой бактерией повышен риск развития рака желудка (относительный коэффициент 2,5). В 1994 г. Международным агентством по изучению рака (IACR) ВОЗ *Hp* отнесена к канцерогенам 1-й группы. Эта бактерия вызывает гистологические изменения, приводящие к развитию рака, – атрофию слизистой оболочки, кишечную метаплазию и дисплазию эпителия. Большинству случаев рака желудка предшествует длительный предраковый процесс, включающий в себя цепь событий: хронический гастрит – мультифокальную атрофию – кишечную метаплазию – интраэпителиальную неоплазию. Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют, что хроническая хеликобактерная инфекция является мощным известным фактором развития рака желудка. *Hp* экспрессирует спектр факторов вирулентности, которые вызывают дисрегуляцию внутриклеточных сигнальных путей в клетках хозяина, что снижает устойчивость к неопластической трансформации.

Рак желудка – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия слизистой оболочки желудка. Является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний. Может развиваться в любом отделе желудка и распространяться на другие органы, особенно пищевод, лёгкие и печень.

Рак желудка (до 986 600 новых случаев в год, по данным 2008 г.) является четвертым по значимости и составляет более 8% от общего числа случаев рака [5]. Несмотря на постоянно сокращающуюся заболеваемость раком желудка в развитых странах, он остается второй ведущей причиной смерти в мире, связанной с раком. От рака желудка в мире ежегодно погибают до 800 тыс. человек (данные на 2008 г.) [7].

В России показатели заболеваемости одни из самых высоких в мире, рак желудка стабильно занимает 2-е место в структуре онкологических заболеваний (15,8% у мужчин и 12,4% у женщин), как и в развивающихся странах, он продолжает занимать 2-е место среди причин смерти от онкологических заболеваний, уступая лишь раку легкого, и характеризуется значительной региональной вариабельностью [8].

Риск рака желудка зависит от факторов вирулентности бактерий и от генетических факторов пациента, однако рекомендации в отношении конкретных маркеров вирулентности или маркеров для генетических исследований для применения в клинической практике в настоящее время отсутствуют. Эрадикация *Hp* может препятствовать развитию рака желудка, однако после определённого момента в процессе перехода хронического гастрита в аденокарциному, эрадикация *Hp* перестаёт быть фактором, способным предотвратить развитие рака желудка. После того как кишечная метаплазия уже развилась, эрадикация не предотвращает развитие

рака желудка, хотя и способна затормозить её прогрессирование [9].

В целом рак желудка является гетерогенным заболеванием с неизвестным до настоящего времени механизмом развития. Наряду с генетическими и эпигенетическими механизмами микроРНК были недавно открыты в качестве критических «игроков» при карциногенезе желудка как посттранскрипционные регуляторы супрессоров опухоли и онкогенов. Выявлено значительное число deregulированных микроРНК при раке желудка и в многочисленных функциональных опытах подтверждено их биологическое значение. Увеличивается число исследований, подтверждающих вовлечение микроРНК на различных стадиях карциногенеза – от гастрита до метастазов.

Впервые описанные в 1993 г. [10, 11], небольшие некодирующие молекулы РНК, микроРНК, были признаны в начале 2000 г. и теперь становятся одной из наиболее быстроразвивающихся областей молекулярной биологии. МикроРНК – эволюционно консервативные молекулы примерно 22 нуклеотидов в длину, которые регулируют экспрессию генов путем посттранскрипционного молчания генов-мишеней [12].

Изменение экспрессии микроРНК разнонаправленно, и эффекты этих изменений могут быть различны. Так, активация miR-25, miR-93, miR-106b, miR-130b, miR-150 различными способами угнетает апоптоз, в то время как множество микроРНК (miR-15b, miR-16, miR-34, miR-181b, miR-181c, miR-497) угнетаются при опухолях. МикроРНК-155 подавлены при раке желудка по сравнению с экспрессией в нераковой слизистой оболочке желудка [13].

Взаимодействие между слизистой оболочкой желудка человека и *Hp*, в том числе дополнительных факторов окружающей среды, на фоне генетической предрасположенности может привести к сложной модификации воспалительных и иммунных реакций, которые еще до конца не изучены. Так как микроРНК, как было показано, играют важную роль в желудочном канцерогенезе, выдвинута гипотеза, что инфекции *Hp* может опосредовать экспрессию связанных с раком микроРНК и тем самым способствовать развитию рака желудка. Список микроРНК, которые связаны с хеликобактерной инфекцией, приведены в публикациях [14].

Инфекция *Hp* связана со значительными изменениями в экспрессии микроРНК. Большинство выявленных микроРНК показали снижение экспрессии при инфицировании *Hp*, а часть микроРНК восстанавливаются после эрадикации *Hp* [15].

Исследование С.Р. Гао и соавт. [16] обнаружило снижение экспрессии микроРНК-218 в хеликобактер-положительном биопсийном материале желудка по сравнению с отрицательными по *Hp* пробами и показало, что избыточная экспрессия микроРНК-218 может ингибировать NF-κB-активацию.

*Hp* снижает экспрессию miR-218, miR-451, miR-141, miR-9, а aberrантная активация NF-κB в

результате вызванной *Hp* дисрегуляции микроРНК приводит к угнетению апоптоза и усилению пролиферации, способствуя мутагенезу клеток [17]. В то же время Чжан и соавт. [18] обнаружили, что микроРНК-21 избыточно экспрессируется в инфицированной *Hp* слизистой оболочке желудка.

Статус хеликобактерной инфекции и хроническое воспаление хорошо коррелируют с уровнем экспрессии различных микроРНК [19]. Несколько мишеней miR-155, miR-146a связаны с иммунным ответом, при этом негативно изменяется воспалительный ответ [20, 21].

Значительная индукция miR-155 при *Hp*-инфекции показана в клетках различного типа – человеческих Т-клетках, неиммунных макрофагах, различных линиях эпителиальных клеток, в слизистой желудка инфицированных людей и мышей [22, 23]. miR-155 важна для Т-клеточного контроля *Hp*-инфекции и для развития хронического гастрита и колита: иными словами, экспрессия miR-155 (как показано на мышах) необходима для Th17/Th1-дифференциации, лежащей в основе иммунитета к *Hp*-инфекции, с одной стороны, и ассоциированной с инфекцией иммунопатологии – с другой стороны [22].

Хроническая *Hp*-инфекция у мышей подавляет экспрессию специфического для мышц miR-1 и miR-133, что может привести к гиперплазии мышечного слоя желудка и дерегуляции опорожнения желудка [24].

По сути, микро РНК являются мостом между *HP*-инфекцией и гастритами, между *Hp*-инфекцией и развитием рака [15].

Существует ряд доказательств, что отдельные факторы вирулентности *Hp* непосредственно участвуют в регуляции микроРНК. Индукция miR-155 зависит от ЛПС, VacA и ГГТ *Hp* [23], как и miR-21 и кластеров miR-371, 372, 373, на экспрессию которых влияет *Hp* [17]. ЛПС *Hp* снижает экспрессию miR-375 и miR-106b в эпителиальных клетках желудка [25].

Разрушение целостности эпителиального барьера желудка лежит в основе патологии при многих заболеваниях желудка, включая опухоли. Фактор вирулентности CagA *Hp* является одним из главных разрушителей эпителиального барьера желудка. Проникнув в клетку, CagA вызывает значительные изменения сигнальных путей различными способами, что ведет к неправильной пролиферации эпителиальных клеток и морфологическим изменениям. В качестве недавно идентифицированного механизма действия CagA микроРНК вовлечена в ремоделирование эпителиального барьера желудка. Эрадикация *Hp* и предупреждение поражения эпителиального барьера желудка, обусловленного CagA, может предотвращать развитие опухолей желудка [26].

Повышение микроРНК под действием CagA *Hp* вызывает кишечную метаплазию эпителиальных клеток желудка [27, 28].

Также CagA регулирует микроРНК let-7 [29], CagA может вызвать усиление экспрессии miR-585 и miR-1290, что интерферирует с клеточной дифференциацией и ремоделирует ткани, вызывая у мышей метаплазию эпителиальных клеток желудка [27].

Как эпигенетический онкопротеин CagA *Hp* играет важнейшую роль в желудочном канцерогенезе. Установлено, что микроРНК-17 и микроРНК-20a, имеющие мишенью p21 мРНК, играют доминирующую роль в торможении CagA /Erk-зависимой аккумуляции p21 при CagA-экспрессии в эпителиальных клетках желудка. При доставке в эпителиальные клетки CagA вызывает потерю полярности и активизирует aberrантную Erk-сигнализацию. CagA-индуцированная активация Erk приводит к онкогенному стрессу, индукции старения, митогенезу клеток, что играет важную роль в прогрессии эпителиальных опухолей в сторону дедифференцированного, более злокачественного фенотипа [30].

Репрессия кластеров miR-371, 372, 373-является CagA-зависимой [31].

В целом связь между микроРНК и CagA изучена недостаточно. Кроме того, выявленные профили экспрессии микроРНК в модельных системах и в естественных условиях, как и профили экспрессии микроРНК в *Hp*-инфицированных тканях желудка и при раке желудка, могут значительно различаться. Например, известная онкогенная микроРНК-106b активируется в различных злокачественных опухолях, включая рак желудка, но снижается в *Hp*-инфицированной слизистой оболочке желудка.

Точно так же микроРНК-34b, микроРНК-34c, микроРНК-103, микроРНК-200a, микроРНК-200b, микроРНК-214 и микроРНК-372 избыточно экспрессируются при раке желудка, но в *Hp*-инфицированной слизистой оболочке желудка значительно подавляются. По данным одних авторов, показатели микроРНК-146a значительно снижаются при раке желудка, по данным других авторов, повышается в *Hp*-инфицированной ткани желудка.

Таким образом, совокупность полученных к настоящему времени данных свидетельствует, что микроРНК важны в инициации и прогрессировании *Hp*-индуцированных изменений в желудке, что подтверждает необходимость дальнейших исследований для понимания механизмов, с помощью которых этот возбудитель вызывает хроническое воспаление и рак желудка.

Активное изучение микроРНК в немалой степени обусловлено стабильностью микроРНК в биопробах, что частично объясняется их короткими размерами и, вероятно, комплексом с липопротеинами, включая микровезикулы и экзосомы, содержащие микроРНК. МикроРНК обнаружены почти во всех изученных жидкостях организма – крови, кале, перитонеальной и спинномозговой жидкости и т. д. [32–34].

Риск рака желудка зависит от генетических факторов пациента и от факторов вирулентности бакте-

рий, однако рекомендации в отношении конкретных маркеров вирулентности или маркеров для генетических исследований с целью их применения в клинической практике пока отсутствуют [9].

Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить биологическую роль микроРНК в связи с инфекцией *Hp* в развитии рака желудка. Будущие функциональные исследования, как предполагается, будут включать целые микроРНК-сетевые системы, так как функции микроРНК могут варьировать в зависимости от биологического контекста. Большие клинические испытания, в том числе определение микроРНК в образцах из различных географических районов, могут открыть новые возможности развития противоопухолевой и персонализированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rhee K.H., Park J.S., Cho M.J. *Helicobacter pylori*: Bacterial strategy for incipient stage and persistent colonization in human gastric niches. *Yonsei Med. J.* 2014; 55(6):1453–66.
- Канарейцева Т. Д., Чернуцкая С. П., Гервазиева В. Б., Сухарева Г.В. Морфоиммунологические критерии диагностики гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori*. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2010; 2: 22–6.
- Исаков В.А. Эпидемиология ГЭРБ: восток и запад. *Клиническая и экспериментальная гастроэнтерология.* 2004; 5: 34–7.
- Васильев Ю.В. Хронический гастрит. *Consilium Medicum.* Прил. 2002; 3: 6–10.
- Афанасенкова Т.Е., Никитин Г.А., Ильющенко П.А., Руссианов В.В. Распространенность обострений заболеваний желудка, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, в зависимости от возраста, пола и времени года. *Врач-аспирант.* 2013; 2–3: 392–7.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69–90
- Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA. Cancer. J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
- Сельчук В. Ю., Никулин М. П. Рак желудка. *Русский медицинский журнал.* 2003; 11 (26): 1441–8.
- Malfetheriner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F. et al. The European *Helicobacter pylori* Study Group (EHSg). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht—IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646–64.
- Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; 75: 843–54.
- Wightman B., Ha I., Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C.elegans*. *Cell.* 1993; 75: 855–62.
- Calin G.A., Croce C.M. *MicroRNA signatures in human cancers.* *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 857–66.
- Luo H., Zhang H., Zhang Z., Zhang X., Ning B., Guo J. et al. Down-regulated miR-9 and miR-433 in human gastric carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009; 28: 82.
- Link A., Kupcinskas J., Wex T., Malfetheriner P. Macro-role of microRNA in gastric cancer. *Dig Dis.* 2012; 30(3): 255–67.
- Zabaleta J. MicroRNA: A bridge from *h. pylori* infection to gastritis and gastric cancer development. *Front. Genetics.* 2012; 3 (Article 294): 1–6.
- Gao C.P., Zhang Z.Y., Cai G.H., Liu W.Z., Xiao S.D., Lu H. Reduced expression of miR-218 and its significance in gastric cancer (in Chinese). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2010; 32: 249–52.
- Noto J.M., Peek R.M. The role of microRNAs in *Helicobacter pylori* pathogenesis and gastric carcinogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 3: 1:21
- Zhang Z., Li Z., Gao C., Chen P., Chen J., Liu W. et al. MiR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Lab. Invest.* 2008; 88: 1358–66.
- Matsushima K., Isomoto H., Inoue N., Nakayama T., Hayashi T., Nakayama M. et al. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Int. J. Cancer.* 2011; 128: 361–70.
- Liu Z., Xiao B., Tang B. et al. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes. Infect.* 2010; 12: 854–63.
- Xiao B., Liu Z., Li B.S., Tang B., Li W., Guo G. et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 916–25.
- Oertli M.I., Engler D.B., Kohler E. MicroRNA-155 is essential for the T cell-mediated control of *Helicobacter pylori* infection and for the induction of chronic gastritis and colitis. *J. Immunol.* 2011; 187 (7): 3578–86.
- Fassi Fehri L., Koch M., Belogolova E., Khalil H., Bolz C., Kalali B. et al. *Helicobacter pylori* induces miR-155 in T cells in a cAMP-Foxp3-dependent manner. *PLoS One.* 2010; 5 (3): e9500.
- Saito Y., Suzuki H., Tsugawa H., Imaeda H., Matsuzaki J., Hirata K. et al. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Gastroenterology.* 2011; 140: 189–98.
- Ye F., Tang C., Shi W., Qian J., Xiao S., Gu M. et al. A MDM2-dependent positive feedback loop is involved in inhibition of miR-375 and miR-106b induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Int. J. Cancer.* 2014; 135
- Wu J., Xu S., Zhu Y. *Helicobacter pylori* CagA: a critical destroyer of the gastric epithelial barrier. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (7): 1830–7.
- Zhu Y., Jiang Q., Lou X., Ji X., Wen Z., Wu J. et al. MicroRNAs up-regulated by CagA of *Helicobacter pylori* induce intestinal metaplasia of gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35147.
- Stein M., Ruggiero P., Rappuoli R., Bagnoli F. *Helicobacter pylori* CagA: From pathogenic mechanisms to its use as an anti-cancer vaccine. *Front Immunol.* 2013; 4: 328.
- Hayashi Y., Tsujii M., Wang J., Kondo J., Akasaka T., Jin Y. et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in *Helicobacter pylori*-related carcinogenesis. *Gut.* 2013; 62:1536–46.
- Saito Y., Murata-Kamiya N., Hirayama T., Ohba Y., Hatakeyama M. Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J. Exp. Med.* 2010; 207: 2157–74.
- Belair C., Baud J., Chabas S., Sharma C.M., Vogel J., Staedel C. *Helicobacter pylori* interferes with an embryonic stem cell microRNA cluster to block cell cycle progression. *Silence.* 2011; 2 (7): 1–16.
- Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G. MicroRNAs in body fluids – the mix of hormones and biomarkers. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 467–77.
- Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010; 56: 1733–41.
- Link A., Balaguer F., Shen Y., Nagasaka T., Lozano J.J., Boland C.R. et al. Fecal Micro-RNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1766–74.

## REFERENCES

- Rhee K.H., Park J.S., Cho M.J. *Helicobacter pylori*: Bacterial strategy for incipient stage and persistent colonization in human gastric niches. *Yonsei Med. J.* 2014; 55(6):1453–66.
- Kanareytseva T.D., Chernutskaya S.P., Gervazieva V.B., Sukhareva G.V. Morfoimmunologicheskie kriterii dlja diagnostiki gastrita, associirovannogo s *Helicobacter pylori*. Jeksperimental'naja i klinicheskaja gastrojenterologija. 2010; 2: 22–26 (in Russian).

3. Isakov V.A. Jependemiologija GERB: vostok i zapad. klinicheska-ja i Jeksperimental'naja Clinical and experimental gastrojenterologija. 2004; 5: 34-37 (in Russian).
4. Vasilyev Yu. Hronicheskij gastrit. Consilium medicum. 2002. Applications. 3: 6-10 (in Russian).
5. Afanasenkova T.E., Nikitin G.A., Ilyuschenko P.A., Russijanov V.V. Rasprostranjonnost' obostrenij zabojevanij zheludka, asociirovannyh s *Helicobacter pylori*, v zavisimosti ot vozrasta, pola i vremeni goda. Vrach - aspirant. 2013; 2,3: 392-397 (in Russian).
5. Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011; 61: 69-90
7. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA. Cancer. J. Clin.* 2005; 55: 74-108.
8. Selcuk V.Yu., Nikulin M.P. Rak zheludka. Russkij medicinskij zhurnal. 2003; 11 (26): 1441-1448 (in Russian).
9. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Atherton J., Axon A.T.R., Bazzoli F. et al. The European Helicobacter Study Group (EHSG). Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht—IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-64.
10. Lee R.C., Feinbaum R.L., Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; 75: 843-54.
11. Wightman B., Ha I., Ruvkun G. Posttranscriptional regulation of the heterochronic gene *lin-14* by *lin-4* mediates temporal pattern formation in *C. elegans*. *Cell.* 1993; 75: 855-62.
12. Calin G.A., Croce C.M. *MicroRNA signatures in human cancers.* *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6: 857-66.
13. Luo H., Zhang H., Zhang Z., Zhang X., Ning B., Guo J. et al. Down-regulated miR-9 and miR-433 in human gastric carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2009; 28: 82.
14. Link A., Kupcinkas J., Wex J., Malfertheiner P. Macro-role of microRNA in gastric cancer. *Dig Dis.* 2012; 30(3): 255-67.
15. Zabaleta J. MicroRNA: A bridge from *h. pylori* infection to gastritis and gastric cancer development. *Front. Genetics.* 2012; 3 (Article 294): 1-6.
16. Gao C.P., Zhang Z.Y., Cai G.H., Liu W.Z., Xiao S.D., Lu H. Reduced expression of miR-218 and its significance in gastric cancer (in Chinese). *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2010; 32: 249-52.
17. Noto J.M., Peek R.M. The role of microRNAs in *Helicobacter pylori* pathogenesis and gastric carcinogenesis. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2012; 3: 1:21
18. Zhang Z., Li Z., Gao C., Chen P., Chen J., Liu W. et al. MiR-21 plays a pivotal role in gastric cancer pathogenesis and progression. *Lab. Invest.* 2008; 88: 1358-66.
19. Matsushima K., Isomoto H., Inoue N., Nakayama T., Hayashi T., Nakayama M. et al. MicroRNA signatures in *Helicobacter pylori*-infected gastric mucosa. *Int. J. Cancer.* 2011; 128: 361-70.
20. Liu Z., Xiao B., Tang B. et al. Up-regulated microRNA-146a negatively modulate *Helicobacter pylori*-induced inflammatory response in human gastric epithelial cells. *Microbes. Infect.* 2010; 12: 854-63.
21. Xiao B., Liu Z., Li B.S., Tang B., Li W., Guo G. et al. Induction of microRNA-155 during *Helicobacter pylori* infection and its negative regulatory role in the inflammatory response. *J. Infect. Dis.* 2009; 200: 916-25.
22. Oertli M.I., Engler D.B., Kohler E. MicroRNA-155 is essential for the T cell-mediated control of *Helicobacter pylori* infection and for the induction of chronic gastritis and colitis. *J. Immunol.* 2011; 187 (7): 3578-86.
23. Fassi Fehri L., Koch M., Belogolova E., Khalil H., Bolz C., Kalali B. et al. *Helicobacter pylori* induces miR-155 in T cells in a cAMP-FoxP3-dependent manner. *PLoS One.* 2010; 5 (3): e9500.
24. Saito Y., Suzuki H., Tsugawa H., Imaeda H., Matsuzaki J., Hirata K. et al. Dysfunctional gastric emptying with down-regulation of muscle-specific microRNAs in *Helicobacter pylori*-infected mice. *Gastroenterology.* 2011; 140: 189-98.
25. Ye F., Tang C., Shi W., Qian J., Xiao S., Gu M. et al. A MDM2-dependent positive feedback loop is involved in inhibition of miR-375 and miR-106b induced by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide. *Int. J. Cancer.* 2014; 135
26. Wu J., Xu S., Zhu Y. *Helicobacter pylori* CagA: a critical destroyer of the gastric epithelial barrier. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (7): 1830-7.
27. Zhu Y., Jiang Q., Lou X., Ji X., Wen Z., Wu J. et al. MicroRNAs up-regulated by CagA of *Helicobacter pylori* induce intestinal metaplasia of gastric epithelial cells. *PLoS One.* 2012; 7(4): e35147.
28. Stein M., Ruggiero P., Rappuoli R., Bagnoli F. *Helicobacter pylori* CagA: From pathogenic mechanisms to its use as an anti-cancer vaccine. *Front Immunol.* 2013; 4: 328.
29. Hayashi Y., Tsujii M., Wang J., Kondo J., Akasaka T., Jin Y. et al. CagA mediates epigenetic regulation to attenuate let-7 expression in *Helicobacter pylori*-related carcinogenesis. *Gut.* 2013; 62: 1536-46.
30. Saito Y., Murata-Kamiya N., Hirayama T., Ohba Y., Hatakeyama M. Conversion of *Helicobacter pylori* CagA from senescence inducer to oncogenic driver through polarity-dependent regulation of p21. *J. Exp. Med.* 2010; 207: 2157-74.
31. Blair C., Baud J., Chabas S., Sharma C.M., Vogel J., Staedel C. *Helicobacter pylori* interferes with an embryonic stem cell micro RNA cluster to block cell cycle progression. *Silence.* 2011; 2 (7): 1-16.
32. Cortez M.A., Bueso-Ramos C., Ferdin J., Lopez-Berestein G., Sood A.K., Calin G. MicroRNAs in body fluids – the mix of hormones and biomarkers. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2011; 8: 467-77.
33. Weber J.A., Baxter D.H., Zhang S., Huang D.Y., Huang K.H., Lee M.J. et al. The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clin. Chem.* 2010; 56: 1733-41.
34. Link A., Balaguer F., Shen Y., Nagasaka T., Lozano J.J., Boland C.R. et al. Fecal Micro-RNAs as novel biomarkers for colon cancer screening. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2010; 19: 1766-74.

Поступила 05.11.14  
Received 05.11.14

#### Сведения об авторах:

**Волчкова Елена Васильевна**, доктор мед. наук, проф., зав. каф. инфекционных болезней МПФ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; **Паевская Ольга Александровна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; **Зувская Светлана Николаевна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; **Юдина Юлия Владимировна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. по изучению токсических и септических состояний НИИ молекулярной медицины ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; **Пак Сергей Георгиевич**, доктор мед. наук, проф., член-корр. РАН, почетный зав. каф. инфекционных болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова.