

А.Ф. Черноусов,
д.м.н., профессор, академик РАМН,
заслуженный деятель науки РФ,
заведующий кафедрой факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Т.В. Хоробрых,
д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии
№ 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

И.И. Быков,
к.м.н., старший научный сотрудник НИО Хирургии
пищевода и гастроэнтерологии Научно-исследовательского
центра Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

М.В. Немцова,
д.б.н., профессор, ведущий научный сотрудник
Медико-генетического научного центра РАМН

А.А. Удилова,
аспирант кафедры факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

А.Б. Бекшоков,
аспирант кафедры факультетской хирургии № 1
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

A.F. Chernousov,
MD, prof., member of RAMS, honoured scientist
of Russia, head of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

T.V. Khorobrykh,
MD, prof. of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

I.I. Bykov,
PhD, senior researcher of the Research Department of
esophageal surgery and gastroenterology of the Research
Centre of the I.M. Sechenov First MSMU

M.V. Nemtsov,
Doctor of biological sciences, senior research fellow
of the Medical genetic research center of RAMS

A.A. Udilova,
post-graduate student of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

A.B. Bekshokov,
post-graduate student of the chair of faculty surgery № 1
of the I.M. Sechenov First MSMU

ОНКОМАРКЕРЫ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

TUMOR MARKERS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH GASTRIC CANCER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Игорь Игоревич Быков, старший научный сотрудник НИО Хирургии пищевода и гастроэнтерологии Научно-исследовательского центра

Адрес: 119048, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 2

Телефон: 8 (499) 248–42–28

E-mail: dok.ukbl@mail.ru

Статья поступила в редакцию: 15.02.2013

Статья принята к печати: 11.04.2013

Аннотация. В статье приведены результаты многолетней работы, проводимой на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в области одного из приоритетных направлений — исследования молекулярно-генетических маркеров. В работе представлены возможности использования молекулярно-генетических маркеров в лечении больных раком желудка.

Annotation. The article presents the results of many years work carried out at the Department of Surgery of the I.M. Sechenov First MSMU in one of the priority areas — the study of molecular-genetic markers. The possibilities of use of the molecular-genetic markers in treatment of gastric cancer patients are discussed.

Ключевые слова. Рак желудка, молекулярно-генетические маркеры.

Key words. Gastric cancer, molecular-genetic markers.

ВВЕДЕНИЕ

Опухолевые заболевания различных органов являются в настоящее время достаточно распространенными и входят в число трех наиболее значимых причин смертности населения в мире наряду с заболеваниями сердечнососудистой системы и трав-

мами. В то же время вопросы диагностики, лечения и профилактики этой группы заболеваний далеки от окончательного решения и сохраняют свою актуальность на протяжении многих лет.

Наряду с этим нельзя не отметить и серьезный прогресс в разработках новейших подходов лечения опухолевых заболеваний человека. Создание в по-

следние годы комплексных методов лечения, включающих в себя как усовершенствование традиционных хирургических вмешательств, внедрение в практику новых технических средств, материалов, разработку минимальноинвазивных хирургических методик, так и расширение возможностей послеоперационного ведения пациентов (различные варианты и схемы химиотерапии, иммунотерапии и т. д.) — все это позволило значительно улучшить результаты лечения, повысить показатели, такие как общая выживаемость и качество жизни пациента.

Улучшение результатов лечения опухолевых заболеваний во многом связывают с диагностикой и лечением именно ранних стадий патологического процесса. Поэтому особую актуальность приобретает вопрос ранней, своевременной диагностики опухолевых заболеваний. Применение новейших методов лечения требует от врача не только уточнения характера процесса (доброкачественный или злокачественный), но также и точного стадирования заболевания, данных о степени дифференцировки, возможностях роста и метастазирования опухоли, чувствительности опухоли к тем или иным видам лечения. При этом для ряда опухолей определение степени злокачественности также представляет собой весьма сложную проблему и приводит зачастую к ошибкам и несвоевременной постановке диагноза. Выявление злокачественного поражения на ранней стадии позволяет в ряде случаев значительно уменьшить объем оперативного вмешательства, дает возможность применения наиболее эффективных методов лечения, улучшить качество жизни пациента и прогноз.

С 2006 г. на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова начата работа по возможному использованию молекулярно-генетических маркеров в диагностике заболеваний щитовидной железы, надпочечников и тимуса. Результатом проводимой работы явилось внедрение в клиническую практику исследования активности теломеразы и экспрессии hTERT для дифференциальной диагностики злокачественных узловых образований щитовидной железы на дооперационном этапе, что в ряде случаев помогло уменьшить объем оперативного вмешательства [3, 4].

Традиционным и наиболее распространенным в клинической практике методом диагностики опухолевых заболеваний является морфологический (в различных его вариантах — цитологический, гистологический). Фактически на сегодняшний день это единственный метод, позволяющий с высокой степенью точности подтвердить или опровергнуть диагноз опухолевого заболевания, а также предоставить данные для определения стадии и распространенности опухолевого процесса. Несмотря на все преимущества (относительная простота, дешевизна, распространенность использования на практике, отработанность методики), морфологическое

исследование обладает рядом серьезных недостатков. К ним, например, относится субъективность исследования (высокая зависимость от квалификации патоморфолога), оценка опухоли лишь на субклеточном и клеточном уровнях (микроскопия до уровня не выше субклеточных органелл).

Другим возможным методом диагностики является иммуногистохимическое исследование, которое проводят на материале, полученном от оперированных больных по поводу онкологического заболевания. Данное исследование значительно увеличивает специфичность диагностики, однако его использование возможно в основном в послеоперационном периоде, что не позволяет решить проблему ранней диагностики онкозаболевания.

В ходе обследования возможно использование общеклинических, ультразвуковых, лучевых, эндоскопических, радиологических и др. методов диагностики. Многие из данных процедур включены в обязательные протоколы обследования больных опухолевыми заболеваниями, однако основной целью данных исследований является не столько выявление заболевания, сколько уточнение стадии и распространенности процесса.

Таким образом, хотя морфологическое исследование и является одним из основных и ценнейших методов диагностики опухолевого процесса (и будет им оставаться в дальнейшем), развитие медицинской науки и практики диктует необходимость поиска дополнительных критериев и методов диагностики онкозаболеваний.

Фактически подобными тестами являются различные варианты исследования образцов ткани на специфические компоненты — опухолевые маркеры (онкомаркеры). Такие методики являются, по сути, естественным продолжением морфологического исследования, с той лишь разницей, что оценивается уже не клеточный, а молекулярно-генетический уровень опухолевой трансформации. В частности, на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова в 2009 г. была проведена работа по возможности использования молекулярно-генетических маркеров в диагностике рака поджелудочной железы. Результатом этой работы стало введение в клиническую практику исследования активности теломеразы и экспрессии hTERT на дооперационном этапе у больных с образованиями поджелудочной железы с целью дифференциальной диагностики рака [10, 12].

Преимуществами молекулярно-генетических тестов являются:

- возможность более глубокой оценки механизмов роста и развития опухоли;
- определение количественных параметров (в отличие от качественных при морфологическом исследовании), возможность более точной оценки последующего анализа;

- оценка динамических процессов, а не статической картины в организме (напр., определение ответа опухоли на химиотерапию, иммуно- и биотерапию);

- низкий уровень субъективизма в исследовании (подавляющее большинство тестов поддается автоматизации, что сводит до минимума роль «человеческого фактора» в диагностических ошибках).

В то же время такие тесты не лишены и ряда серьезных недостатков:

- относительная дороговизна;

- возможные сложности с адекватным забором материала для исследования (т. к. оценивается субклеточный и молекулярно-генетический уровень, полученный из опухоли материал крайне чувствителен к собственно методике забора, условиям хранения и транспортировки),

- необходимость знаний и опыт клинициста по подбору наиболее ценного и адекватного теста в каждой конкретной ситуации. При этом неправильный выбор опухолевого маркера или неверная оценка результатов теста способны перечеркнуть все преимущества такой методики.

Вопрос о стоимости исследования и экономической оправданности применения молекулярно-генетических методов диагностики в последнее время уже не столь актуален, т. к. отмечается существенное снижение стоимости за счет оптимизации протоколов тестов и разработки экономичных унифицированных тест-систем. При этом стоимость молекулярно-генетического исследования при поточном его выполнении оказывается сравнима со стоимостью других клинических диагностических методик средней стоимости.

Проблемы же адекватного выбора и правильного применения исследования на опухолевые маркеры в настоящее время сохраняют свою значимость, и необходимо признать, что зачастую неквалифицированный подход к внедрению таких исследований в клиническую практику, неправильная оценка их результатов и возможностей ведут к резкому снижению показателей точности теста и дискредитированию самой методики в глазах специалистов. Несомненно, решением такой проблемы должна стать необходимая подготовка и информированность специалистов, применяющих данные исследования в клинической практике.

На кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова под руководством академика РАМН, профессора А.Ф. Черноусова более пяти лет активно ведется работа по оценке возможного использования молекулярно-генетических маркеров в определении тактики лечения больных раком желудка [2, 5, 7, 9, 11, 13, 27].

МОРФОГЕНЕЗ РАКА ЖЕЛУДКА

При развитии рака злокачественная трансформация эпителия слизистой желудка проходит ряд

последовательных этапов: хроническое воспаление → атрофия → метаплазия → дисплазия → рак.

В 1975 г. Р. Соггеа и соавт. [14, 15, 16, 17] отметили, что рак желудка является финалом прогрессирования последовательных фенотипических изменений эпителия слизистой желудка. Эти изменения приводят к нарушению первоначальной клеточной структуры с появлением биологически новых клеток, характеризующихся бесконтрольным ростом и способностью мигрировать и приживаться за пределами ткани, из которой они произошли. Этот биологический процесс представляет собой многоэтапный онкогенез.

В основе злокачественной трансформации клеточного фенотипа лежит комплекс генетических нарушений, различающихся в зависимости от вида ткани и представляющих собой прогрессирующую дедифференциацию гистологической и цитологической структуры ткани [18, 19].

Общепризнано, что раку желудка закономерно предшествует ряд заболеваний, которые характеризуются как предрак. В 1978 г. комитет экспертов ВОЗ по изучению предрака желудка рекомендовал выделять предраковые состояния (факультативный предрак) и предраковые изменения (облигатный предрак).

Согласно существующей терминологии, предраковые состояния — это заболевания, значительно увеличивающие риск возникновения рака, а предраковые изменения — это морфологические изменения ткани, в которой рак может возникнуть с большей вероятностью, чем в нормальной ткани.

К предраковым состояниям относят следующие: хронический гастрит различной этиологии, в т. ч. аутоиммунный гастрит типа А, сопровождающийся пернициозной анемией; полипы желудка; хроническую язву желудка; резецированный по поводу доброкачественных заболеваний желудок; болезнь Менетрие. В большинстве случаев данные изменения развиваются в слизистой оболочке желудка, в связи с наличием в ней хронического воспаления [21, 22, 31].

Основными предраковыми изменениями, которые исследователи часто обозначают как нестабильный желудочный эпителий, являются метаплазия и дисплазия [6, 24, 26, 29].

Процесс опухолевой трансформации клеток до первых клинических проявлений рака желудка является длительным, многоэтапным. Длительность раковой трансформации желудка составляет 15–25 лет. Тем не менее опухоль желудка необходимо исключать в срок до 2 недель, т. к. время удвоения распространенных форм составляет 2–12 мес., хотя для раннего рака (в пределах подслизистого слоя) это время составляет 2–10 лет [25, 32].

Молекулярно-генетические изменения значительно опережают выявляемые морфологические, структурные изменения слизистой желудка и лежат в их основе [25, 32].

ЭТАПЫ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАКА ЖЕЛУДКА

Анализируя все исследования, посвященные раку, становится понятным, что их история представляет собой воспроизведение ранее выдвинутых гипотез в сочетании с применением новых технологий и анализом вновь полученных данных и тем самым подтверждение данных гипотез на практике.

Так, Todaro и Huebner [30] предложили онкогенную теорию в 1969 г., а Knudson представил двухэтапную теорию в 1971 г. Через несколько лет были разработаны методики ДНК трансфекции, блот-гибридизация по Саузерну и полимеразная цепная реакция (ПЦР), и это позволило определить и подтвердить, что *c-src* является онкогеном, а *Rb* — опухолевым геном супрессором. В апреле 2003 г. была закончена расшифровка генома человека; это событие ознаменовало наступление новой эры геномной молекулярной медицины.

История исследований молекулярных изменений слизистой при раке желудка насчитывает всего 25 лет, первым открытием было определение амплификации *c-myc* при раке желудка в 1986 г. Первый онкоген, связанный с развитием рака желудка, *HST-1*, был выделен из опухоли в 1986 г. в Токийском национальном центре рака.

За последние два десятилетия был проведен активный анализ молекулярного патогенеза и роли вновь выделенных генов и факторов канцерогенеза в опухолях других локализаций, что позволило в короткие сроки прояснить роль данных генов и факторов в канцерогенезе желудка. Так, было определено значение эпидермального фактора роста (EGF), рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), Е-кадгерина, *p53* (*TP53*), теломеразы (*hTERT*), циклина-Е, *MLH1* и других генов и факторов в развитии рака желудка. Кроме того, была доказана роль метилирования ДНК в развитии опухолей желудка. В 1993 г. была разработана система рутинной молекулярной диагностики в препаратах тканей, и эта система вошла в клиническую практику. Были открыты механизмы стромальных взаимодействий в опухолевой ткани и генетические изменения при кишечной метаплазии; было определено, что в этих процессах участвуют металлопротеиназы, мутации *TP53*, гена наследственного полипоза толстой кишки (*APC*) и другие изменения [20, 28, 33].

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ КАНЦЕРОГЕНЕЗА ЖЕЛУДКА

Процесс опухолеобразования является многостадийным, при нем на разных этапах происходят различные молекулярные нарушения. Они представляют собой как генетические, так и эпигенетические события. Утверждение, что все опухоли определенной

ткани имеют совершенно одинаковые молекулярные маркеры, на наш взгляд, неправомерно. На самом деле, каждая конкретная опухоль уникальна по набору патологических изменений, так же как и геном каждого конкретного пациента. Говоря о молекулярном портрете опухоли определенного типа, мы подразумеваем не детальную картину, а всего лишь образ с четко узнаваемыми чертами. Такими чертами являются наиболее характерные пути регуляции и молекулярные маркеры, которые специфичны для начала заболевания, его прогрессии и терминальных стадий. Молекулярные маркеры позволяют четко определить стадию злокачественного процесса и проследить молекулярную эволюцию опухолевого процесса.

Различные генетические и эпигенетические изменения развиваются в ходе многоэтапного канцерогенеза желудка [33, 34]; они включают в себя активацию онкогенов и факторов / рецепторов роста, инактивацию опухолевых генов супрессоров, генов репарации ДНК, молекул клеточной адгезии, нарушения генов — регуляторов клеточного цикла. Генетическими изменениями, выявляемыми при раке желудка, являются следующие: амплификация генов, точечные мутации, потеря гетерозиготности; эпигенетическими изменениями являются потеря активности генов при метилировании ДНК и гиперэкспрессия на транскрипционном уровне [35]. Некоторые повреждения определяются как в высоко- так и в низкодифференцированных опухолях, в то время как другие могут соответствовать лишь определенному гистологическому типу. Ранние изменения могут инициировать развитие рака, в то время как поздние определяют морфогенез опухоли и биологическое поведение. Генетический полиморфизм является эндогенной предпосылкой к изменению чувствительности опухоли. Генетическую нестабильность, метилирование генов, активацию теломеразы, мутации *TP53*, как правило, связывают с ранними этапами развития рака желудка. Амплификацию и гиперэкспрессию генов *c-met* и циклина Е связывают с более поздними стадиями. Снижение экспрессии *p27^{Kip1}* связывают как с ранними, так и поздними этапами развития опухоли. Гиперэкспрессия генов — факторов роста / цитокинов стимулирует прогрессирование развития рака посредством множественных аутокринных циклов. *K-ras* мутацию, *HER-2/c-erbB2* амплификацию и мутацию гена *APC* связывают с развитием высокодифференцированных опухолей. При предраковых изменениях, таких как кишечная метаплазия, определяются изменения, сходные с теми, что и при высокодифференцированных опухолях. Потеря гетерозиготности (ЛОН) *p73* происходит определенно в высокодифференцированных аденокарциномах желудка. Инактивация генов кадгеринов и катенинов, амплификация *K-sam* и *c-met* связывают с развитием низкодифференцированных опухолей [8, 23, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целостная картина молекулярных процессов в раковой клетке определенного типа опухоли далеко не завершена. Вероятно, что интенсивное развитие молекулярной медицины, вероятно, позволит не только сделать вклад в понимание фундаментальных процессов канцерогенеза, но и уже сейчас может помочь пациенту.

Молекулярно-генетическая диагностика наследственных, семейных и спорадических форм рака, вероятно, поможет предотвратить тяжелые последствия онкологических заболеваний.

Каждая опухоль, несмотря на общие механизмы регуляции, является уникальной, ее развитие и прогрессия модифицируется особенностями генома конкретного пациента, поэтому обнаружения универсального маркера для диагностики злокачественной опухоли ожидать не приходится. Выходом из ситуации становится поиск комплекса структурных (генетических и эпигенетических) маркеров, которые, будучи собранными в панель, позволяют проводить эффективную диагностику на самых ранних этапах возникновения заболевания.

Несмотря на значительный прогресс в исследованиях, проблема канцерогенеза до сих пор не решена.

Имеющиеся на данный момент результаты молекулярно-генетических исследований не представляют полноценной картины изменений происходящих в слизистой желудка в ходе канцерогенеза. Публикуемые результаты исследований имеют вид единичных работ по отдельным маркерам с разноречивыми выводами (то приводится данный маркер в качестве клинического, то утверждается его сомнительная ценность в практическом использовании). В тех случаях, когда в исследовании приведена оценка нескольких маркеров, оно, как правило, носит характер «ретроспективного», т. е. оценка маркеров проводится не на дооперационном этапе, а уже в удаленном органе.

Как следует из сказанного выше, одной из наиболее важных практических задач ДНК-, РНК-диагностики является разработка систем генетических и эпигенетических маркеров, создание эффективных и экономичных диагностических протоколов, внедрение которых позволит своевременно диагностировать рак желудка, а значит, и повысить успешность лечения заболевания.

На кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Первого МГМУ им. И.М. Сеченова ведется активная работа, посвященная данной проблематике. Ее результатом явилось создание и внедрение в клиническую практику оригинальной комплексной панели молекулярно-генетических маркеров диагностики рака желудка, состоящая из трех частей.

Первая часть включает определение в опухолевой ткани аномального метилирования генов *CDH1*, *RASSF1A*, *MLH1*, *N33*, *DAPK*, приводящего к их

инактивации. Эпигенетические изменения ДНК, к которым относится нарушение метилирования, являются самыми ранними событиями в процессе канцерогенеза, приводящими к повреждению генов. Эти изменения создают определенный потенциал молекулярно-генетической нестабильности, но могут не реализовываться в виде роста опухоли.

Вторая часть панели молекулярных маркеров включает определение экспрессии генов *hTERT*, металлопротеиназ *MMP7*, *MMP9*, *BIRC5*, *PTGS2*, *TP53*. К этой части панели относится исследование реализации информации, заключенной в ДНК, на этапе синтеза РНК.

Третьей частью панели является определение активности теломеразы — активного белка, синтезируемого опухолевой клеткой.

Таким образом, в клиническую практику внедрена комплексная панель молекулярно-генетических маркеров, состоящая из ДНК-, РНК- и белковых маркеров.

Впервые в России произведена оценка возможности использования данной панели на дооперационном этапе, в материале биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании у пациентов с предварительным диагнозом рака желудка с целью уточнения тактики хирургического лечения данной категории больных.

В настоящее время на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета, а с августа 2012 г. и на базе НИО Хирургии пищевода и гастроэнтерологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, продолжается работа по возможному использованию молекулярно-генетических маркеров в клинической практике у больных раком желудка. В частности, разрабатываются принципы использования маркеров в оценке возможности индивидуализации схем адъювантной химиотерапии пациентам, оперированным по поводу рака желудка. Вторым направлением является мониторинг молекулярно-генетических маркеров в слизистой культы желудка, пациентам, которым была выполнена резекция по поводу рака, с целью исключения развития рецидива, а также для оценки возможной перестройки слизистой после органосохраняющей операций.

Список литературы

1. Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. — М.: Трида-Х, 1998. — 496 с.
2. Быков И.И. Молекулярные и генетические маркеры в диагностике рака желудка // Хирург. — 2010. — № 9. — С. 52–59.
3. Ветшев П.С., Глухов А.И., Инполитов Л.И. и др. Теломераза: новые возможности дифференциальной диагностики новообразований эндокринных желез и тимуса // Вестник национального медико-хирургического университета им. И.И. Мечникова. — 2011. — № 1. — С. 10–15.

- ческого центра им. Н.И. Пирогова. — 2007. — Т. 2. — № 1. — С. 28–31.
4. Глухов И.А., Харнас С.С., Ипполитов Л.И. и др. Теломераза как потенциальный опухолевый маркер в дифференциальной диагностике новообразований щитовидной железы и надпочечников // *Анналы хирургии*. — 2007. — № 6. — С. 22–25.
 5. Жданов Д.Д., Коваленко Н.А., Хоробрых Т.В. и др. Теломеразная активность и ее связь с экспрессией транскрипционных вариантов гена HSP90α и гена каталитической субъединицы теломеразы при опухолевых заболеваниях желудка и кишечника // *Молекулярная медицина*. — 2009. — № 6. — С. 37–41.
 6. Мозовой С.И., Яковлева Э.В., Лининг Д.А., Кононов А.В. Кишечная метаплазия слизистой оболочки желудка: классификация, методика детекции и сложности гистопатологической интерпретации с позиции современной практической гистохимии // *Эксперим. и клин. гастроэнтерол.* — 2004. — № 1 (внеочередной вып.). — С. 114–125.
 7. Немцова М.В., Бабаян А.В., Быков И.И. и др. Аномальное метилирование генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK в опухолевом и морфологически неизменном (неопуховом) эпителии желудка // *Российский онкологический журнал*. — 2011. — № 5. — С. 21–25.
 8. Сазонова М.А., Казубская Т.А., Корчагина Е.Л. и др. Анализ соматических мутаций гена *K-Ras* при аденокарциноме толстой кишки и поджелудочной железы // *Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2005. — Т. 4. — № 3. — С. 16–22.
 9. Свинаярева Л.В., Глухов А.И., Зимник О.В. и др. Исследование активности теломеразы при онкопатологии желудка // *Биомедицинская химия*. — 2010. — Т. 56. — № 5. — С. 602–608.
 10. Черноусов А.Ф., Мусаев Г.Х., Хоробрых Т.В., Бекшиков А.Б. Теломераза как универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2011. — № 1. — С. 4–9.
 11. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Быков И.И. и др. Первый опыт использования маркеров молекулярно-генетической нестабильности слизистой в диагностике рака желудка // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. — 2010. — № 3. — С. 84.
 12. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Мусаев Г.Х., Бекшиков А.Б. Теломераза — новый универсальный маркер злокачественных новообразований поджелудочной железы // *Врач*. — 2011. — № 12. — С. 64–68.
 13. Черноусов А.Ф., Хоробрых Т.В., Немцова М.В. и др. Маркеры генетической нестабильности в диагностике рака желудка // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. — 2009. — Т. 20. — № 1. — С. 109.
 14. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Society lecture on cancer epidemiology and prevention // *Cancer Rev.* — 1992. — Vol. 52. — P. 6735–6740.
 15. Correa P. The biological model of gastric carcinogenesis // *JARC Sc. Publ.* — 2004. — Vol. 157. — P. 301–310.
 16. Correa P. The new era of cancer epidemiology // *Cancer Epidemiol., Biomarkers & Prev.* — 1991. — Vol. 1. — P. 5–11.
 17. Correa P., Haenszel W., Cuello C. et al. A model for gastric cancer epidemiology // *Lancet*. — 1975. — Vol. 2. — P. 58–59.
 18. Dabbs D. Diagnostic immunohistochemistry. — 2nd ed. — Amsterdam, 2006. — 848 p.
 19. Wever de O., Derycke L., Hendrix A., De Meerleer G., Goedeau F., Depypere H., Bracke M. Soluble cadherins as cancer biomarkers // *Clin. Exp. Metastasis*. — 2007. — Vol. 24. — № 8. — P. 685–697.
 20. DeVita V.T.Jr., Lawrence T.S., Rosenberg S.A.; eds. DeVita. Hellman and Rosenberg's Cancer: principles & practice of oncology. — 8th ed. — Philadelphia: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2008. — 355 p.
 21. Johnson S.M., Evers B.M. Translational research in gastric malignancy // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* — 2008. — Vol. 17. — P. 323–340.
 22. Mantovani A., Allavena P., Sica A., Balkwill F. Cancer-related inflammation // *Nature*. — 2008. — Vol. 454. — P. 436–444.
 23. Melino G. p73, the «assistant» guardian of the genome? // *Ann. N. Y. Acad. Sc.* — 2004. — № 1010. — P. 9–15.
 24. Morson B.C., Sobin L.H., Grundmann E. et al. Precancerous conditions and epithelial dysplasia in the stomach // *J. Clin. Pathol.* — 1980. — Vol. 33. — P. 711–721.
 25. Powell S.M., Zilz N., Beazer-Barclay Y. et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis // *Nature*. — 1992. — № 359. — P. 235–237.
 26. Rugge M. et al. The long term outcome of gastric non-invasive neoplasia // *Gut*. — 2003. — № 52. — P. 1111–1116.
 27. Svinareva L.V., Glukhov A.I., Zimnik O.V. et al. The study of telomerase activity in gastric cancer // *Biochemistry (Moscow) Supplement series B: Biomedical chemistry*. — 2011. — Vol. 5. — № 2. — P. 188–192.
 28. Sykes S.M., Mellert H.S., Holbert M.A. et al. Acetylation of the p53 DNA-binding domain regulates apoptosis induction // *Mol. Cell*. — 2006. — Vol. 24. — P. 841–851.
 29. Testino G. Gastric preneoplastic changes // *Recent. Prog. Med.* — 2004. — Vol. 95. — P. 239–244.
 30. Todaro G.J., Huebner R.J. N.A.S. symposium: new evidence as the basis for increased efforts in cancer research // *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* — 1972. — № 69. — P. 1009–1015.
 31. Tsugane S., Sasazuki S. Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence // *Gastric Cancer*. — 2007. — Vol. 10. — P. 75–83.
 32. Tsukuma H., Oshima A., Narahara H., Morii T. Natural history of early gastric cancer: a non-concurrent, long term, follow up study // *Gut*. — 2000. — № 47. — № 11. — P. 618–621.
 33. Weinberg R.A. The biology of cancer. — N.Y.: Garland Science, 2007. — 127 p.
 34. Yasui W., Oue N., Kuniyasu H. et al. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future // *Gastric Cancer*. — 2001. — № 4. — P. 113–121.
 35. Yasui W., Oue N., Ono S. et al. Histone acetylation and gastrointestinal carcinogenesis // *Ann. N.Y. Acad. Sc.* — 2003. — № 983. — P. 220–231.