

1. Невус Ядассона является потенциально опасным образованием в плане развития немеланомного рака кожи, так как распространены случаи развития базальноклеточного рака и плоскоклеточного рака на фоне данной патологии кожи;

2. Пациенты с невусом Ядассона, учитывая высокий риск озлакоценивания, нуждаются в диспансерном наблюдении и превентивном хирургическом лечении, особенно, если это не приводит к значимым косметическим или функциональным дефектам;

3. Качество жизни онкологического больного – это динамическое состояние, которое может изменяться в процессе лечения, поэтому необходимо его оценивать и своевременно подключать психологическую поддержку, особенно у лиц молодого возраста;

4. Психологическая предреабилитация и контроль эмоционального состояния необходимы для подготовки пациентов к предстоящему лечению, что позволяет минимизировать потенциальные риски тревожно-депрессивных осложнений.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Sleight A., Gerber L.H., Marshall T.F., Livinski A., Alfano C.M., Harrington S., et al. Systematic Review of Functional Outcomes in Cancer Rehabilitation. Text: direct // Arch Phys Med Rehabil., 2022, № 103, pp. 1807-1826. URL: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2022.01.1422> (дата обращения: 16.03.2025).
2. Al Attar JAH, Tsianakas A. Dermatological rehabilitation: Content, Prospects and a guide to get there. J Rehabil Res Pract 2022;3(1): pp. 15–19.
3. Раводин Р.А. Невус сальных желез Ядассона, ассоциированный с базальноклеточным раком кожи / Раводин Р.А., Галкин В. Н., Потекаев Н.Н., Новожилова О. Л. // Клиническая дерматология и венерология. 2023;22(2): С. 192–199
4. Жучков М. В. Дерматоскопическая диагностика невусов сальных желез Ядассона / Жучков М. В., Большакова Е. Е., Сонин Д. Б., Родионова С. А. Текст: электронный // Вестник дерматологии и венерологии. 2021;94(3): С. 39–44. URL: <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2018-94-3-39-44> (дата обращения: 16.03.2025).
5. Morimura S., Tomita Y., Ansai S., Sugaya M. Secondary malignant tumors arising in nevus sebaceus: Two case reports. Text: direct // Diagnostics. 2022. Vol. 12, N 6. P. 1448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35741258/> (дата обращения: 16.03.2025).
6. Петров А. Г. Эффективность лечения и реабилитации онкологических больных как важнейший критерий повышения качества жизни / А. Г. Петров. А. Г. Ворошилова // Медицина в Кузбассе. – 2023. – Т. 22. № 4. – С. 28–37.

Сведения об авторах

Е.Н. Сытых* – ординатор

А.В.Чернядзева – ассистент кафедры

Л.Н. Изюров – кандидат медицинских наук

Information about the authors

E.N.Sytykh* – Postgraduate student

A.V.Cherniadeva – Department Assistant

L.N. Izyurov – Candidate of Sciences (Medicine)

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

elenasytykh@bk.ru

УДК: 616.33-006.6

ОНКОГЕННОЕ ДЕЙСТВИЕ *HELICOBACTER PYLORI*

Ситунова Кристина Алексеевна, Мусихина Елизавета Сергеевна, Катырева Юлия Евгеньевна
Кафедра биологии и биотехнологий

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. *Helicobacter pylori* является распространенным бактериальным патогеном человека, колонизирующим слизистую оболочку желудка приблизительно у 50% населения мира. Инфекция *H. pylori* признана ведущим фактором риска развития рака желудка. **Цель исследования** – анализ современных данных о механизмах онкогенного действия *H. pylori* и выявление ключевых факторов патогенности бактерии, способствующих малигнизации клеток желудочного эпителия. **Материал и методы.** Проведен систематический анализ научных публикаций в базе данных PubMed за период 2010-2023 гг. с использованием ключевых слов «*Helicobacter pylori*», «онкогенез», «рак желудка», «CagA», «VacA». **Результаты.** Установлено, что онкогенное действие *H. pylori* реализуется через несколько взаимосвязанных механизмов: прямое повреждение ДНК клеток хозяина, индукция хронического воспаления, нарушение клеточной пролиферации и апоптоза, активация сигнальных путей, способствующих опухолевой трансформации. Ключевыми факторами вирулентности являются CagA, VacA и внешний мембранный белок BabA. **Выводы.** *H. pylori* осуществляет многофакторное онкогенное воздействие на клетки эпителия желудка. Понимание молекулярных механизмов процесса открывает перспективы для разработки новых стратегий профилактики и лечения рака желудка.

Ключевые слова: *Helicobacter pylori*, рак желудка, онкогенез, CagA, VacA, генетическая нестабильность.

ONCOGENIC EFFECTS OF HELICOBACTER PYLORI

Situnova Kristina Alekseevna, Musikhina Elizaveta Sergeevna, Katyreva Yulia Evgenievna

Department of Biology and Biotechnology

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. *Helicobacter pylori* is common human bacterial pathogen colonizing the gastric mucosa in 50% of the world's population. *H. pylori* infection is recognized as a leading risk factor for the development of gastric cancer. **The aim of the study** is to analyze of modern data on the mechanisms of oncogenic action of *H. pylori* and identification of key pathogenicity factors of the bacterium contributing to malignisation of gastric epithelial cells. **Material and Methods.** A systematic analysis of scientific publications in PubMed databases for the period 2010-2023 was performed using the keywords «*Helicobacter pylori*», «oncogenesis», «gastric cancer», «CagA», «VacA». **Results.** It was found that oncogenic action of *H. pylori* is realized through several interrelated mechanisms: direct DNA damage to host cells, induction of chronic inflammation, disruption of cell proliferation and apoptosis, activation of signalling pathways promoting tumour transformation. The key virulence factors are CagA, VacA and the outer membrane protein BabA. **Conclusions.** *H. pylori* exerts multifactorial oncogenic effects on gastric epithelial cells. Understanding the mechanisms of this process opens prospects for the development of new strategies for the prevention and treatment of gastric cancer. **Keywords:** *Helicobacter pylori*, gastric cancer, oncogenesis, CagA, VacA, genetic instability.

ВВЕДЕНИЕ

Helicobacter pylori – грамотрицательная микроаэрофильная бактерия, колонизирующая слизистую оболочку желудка человека. Согласно данным ВОЗ, инфекция *H. pylori* поражает около 4,4 миллиарда людей во всем мире, что составляет больше половины населения мира [1]. Распространенность инфекции значительно варьируется в зависимости от региона, возраста, этноса и социально-экономических условий, достигая 80 – 90% в некоторых развивающихся странах [2].

В 1994 году Международное агентство по изучению рака (IARC) классифицировало *H. pylori* как канцероген I группы для человека на основании эпидемиологических исследований, продемонстрировавших прочную связь между инфекцией и развитием рака желудка [3]. Рак желудка занимает 5 место среди распространенных злокачественных новообразований и третье место среди причин смертности от онкологических заболеваний в мире [4]. Инфекция *H. pylori* является ведущей причиной хронического гастрита, который может прогрессировать через стадии атрофии, кишечной метаплазии и дисплазии к аденокарциноме желудка. Эта последовательность предраковых изменений, известная как "каскад Корреа", отражает многофакторный процесс желудочного онкогенеза, инициированный *H. Pylori* [5]. Несмотря на высокую распространенность инфекции, только у 1-3% зараженных развивается рак желудка [6]. Это свидетельствует о том, что онкогенные свойства *H. pylori* обусловлены комплексным взаимодействием между факторами вирулентности бактерии, наследственной восприимчивостью организма и влиянием внешних факторов [7,8]. Современные исследования внесли существенный вклад в раскрытие молекулярных процессов, лежащих в основе канцерогенного влияния *H. pylori*. Бактерия обладает широким спектром факторов вирулентности, включая цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA), вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), адгезины и ферменты, которые играют ключевую роль в колонизации, персистенции и патогенезе [9,10].

Цель исследования – анализ современных научных данных о механизмах онкогенного действия *Helicobacter pylori* и выявление ключевых факторов патогенности бактерии, способствующих малигнизации клеток желудочного эпителия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели был проведен комплексный анализ научной литературы, посвященной изучению онкогенного потенциала *H. pylori*. Поиск релевантных публикаций осуществлялся в международной базе данных PubMed за период с января 2010 по сентябрь 2023 года.

В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова и их

комбинации: "Helicobacter pylori", "gastric cancer", "oncogenesis", "carcinogenesis", "CagA", "VacA", "virulence factors", "inflammation", "genetic instability", "epigenetic", "signaling pathways". Дополнительно анализировались ссылки из найденных статей для выявления релевантных публикаций.

Критериями включения публикаций в анализ служили: оригинальные исследования *in vitro*, *in vivo* и клинические исследования; обзорные статьи и публикации на английском и русском языках; полнотекстовая доступность. Критериями исключения являлись: дублирующиеся публикации; тезисы конференций; клинические случаи; публикации, не содержащие информации о механизмах онкогенного действия *H. pylori*. Для систематизации и анализа данных использовался метод тематического контент-анализа с выделением ключевых механизмов онкогенеза, индуцированного *H. pylori*.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ научной литературы позволил выделить несколько ключевых механизмов, посредством которых *H. pylori* реализует свой онкогенный потенциал:

1. Индукция хронического воспаления.

Длительная персистенция *H. pylori* в слизистой оболочке желудка развивает хроническое воспаление, характеризующееся инфильтрацией нейтрофилами, макрофагами, Т- и В-лимфоцитами. Исследования показали, что бактериальные компоненты, включая липополисахарид (ЛПС) и флагеллин, распознаются паттерн-распознающими рецепторами (TLRs, NLRs) эпителиальных клеток и иммунцитов, что приводит к активации провоспалительных сигнальных путей NF-κB и AP-1 [11].

В проанализированных исследованиях [12] отмечалось повышение экспрессии провоспалительных цитокинов IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α в тканях желудка, инфицированных *H. pylori*. Хроническое воспаление сопровождается продукцией активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА), которые вызывают окислительное повреждение ДНК, белков и липидов клеток хозяина.

2. Прямое и опосредованное повреждение ДНК.

H. pylori способствует накоплению генетических повреждений в клетках эпителия желудка через несколько механизмов. 1) бактерия индуцирует двухцепочечные разрывы ДНК [13]. 2) инфекция *H. pylori* приводит к снижению экспрессии и активности систем репарации ДНК [14]. Белок CagA, транслоцируемый в эпителиальные клетки, ингибирует функцию белка p53, ключевого регулятора клеточного цикла и апоптоза [15].

3. Нарушение клеточной пролиферации и апоптоза.

Анализ литературы выявил способность *H. pylori* изменять баланс между пролиферацией и апоптозом эпителиальных клеток желудка в пользу клеточного выживания и пролиферации. CagA активирует сигнальный путь ERK/MAPK, стимулируя экспрессию генов c-fos и c-jun, что ведёт к ускорению пролиферации клеток [16]. В исследованиях *in vitro* показано, что CagA-позитивные штаммы *H. pylori* стимулируют повышенную экспрессию циклина D1 и усиливают переход клеток из G1 в S-фазу клеточного цикла [16].

Цитотоксин VacA, продуцируемый *H. pylori*, оказывает двойственное влияние на апоптоз: в низких концентрациях он подавляет апоптоз путем активации PI3K/Akt сигнального пути, тогда как в высоких концентрациях стимулирует апоптоз через митохондриальный путь [10]. Исследования материалов биопсии показали снижение экспрессии проапоптотических белков Bax и Bad и повышение антиапоптотических белков Bcl-2 и Bcl-XL в тканях желудка, инфицированных *H. Pylori* [17].

4. Активация онкогенных сигнальных путей.

CagA активирует множество сигнальных путей, ассоциированных с онкогенезом [18]. После проникновения в клетку CagA подвергается фосфорилированию тирозинкиназами семейства Src и взаимодействует с SHP-2 фосфатазой, что приводит к активации сигнального пути Ras-ERK. Нефосфорилированный CagA взаимодействует с E-кадгерином, нарушая межклеточные контакты и активируя β-катенин, который транслоцируется в ядро и стимулирует экспрессию генов-мишеней, включая c-myc и циклин D1.

В большинстве исследований, проводимых на клеточных линиях и биопсийном материале, отмечалась активация сигнального пути Wnt/ β -катенин при инфекции *H. pylori* [19,20]. В некоторых исследованиях продемонстрирована активация сигнального пути JAK/STAT, который регулирует экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе [21].

5. Эпигенетические модификации.

Инфекция *H. pylori* сопровождается эпигенетическими модификациями клеток желудочного эпителия. Анализ некоторых исследований показал связь инфекции *H. pylori* с повышенным метилированием регуляторных участков генов, подавляющих развитие опухолей, включая p16, RUNX3, E-кадгерин и MLH1 [22]. Установлено, что избыточное метилирование промотора гена p16 наблюдается в 65% случаев при предраковых повреждениях желудка и в 80% случаев рака желудка, развитие которого связано с *H. pylori* [3]. Исследования *in vitro* выявили, что *H. pylori* стимулирует выработку ДНК-метилтрансфераз DNMT1 и DNMT3B, задействуя сигнальные пути IL-1 β и NF- κ B [24]. Кроме того, инфекция *H. pylori* связана с модификациями гистонов, такими как ацетилирование H4 и фосфорилирование H3, изменяющими структуру хроматина и экспрессию генов [25].

6. Индукция эпителиально-мезенхимального перехода.

H. pylori способствует эпителиально-мезенхимальному переходу (ЭМП) – процессу, при котором эпителиальные клетки приобретают свойства мезенхимальных клеток, что является ключевым событием в инвазии и метастазировании опухолей. В 76% исследований на клеточных линиях AGS и MKN45 инфекция CagA-положительными штаммами *H. pylori* приводила к снижению экспрессии эпителиальных маркеров (E-кадгерин, ZO-1) и повышению мезенхимальных маркеров (N-кадгерин, виментин, фибронектин) [26].

Молекулярный анализ показал, что CagA активирует транскрипционные факторы Snail, Slug и ZEB1, которые являются ключевыми регуляторами ЭМП [28]. Иммуногистохимическое исследование биопсийного материала пациентов с *H. pylori*-ассоциированным гастритом выявило повышенную экспрессию Snail и Twist в 68% случаев по сравнению с неинфицированным контролем ($p < 0.01$) [27].

7. Модуляция микроРНК.

МикроРНК (миРНК) представляют собой малые некодирующие РНК, регулирующие экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Обзор научных работ показал, что инфекция *H. pylori* оказывает влияние на характер проявления миРНК в клетках желудочного эпителия [28]. В частности, наблюдается снижение активности миРНК, подавляющих развитие опухолей, и увеличение активности миРНК, способствующих возникновению злокачественных новообразований.

Функциональные исследования продемонстрировали, что миРНК, модулируемые *H. pylori*, регулируют ключевые процессы канцерогенеза, включая пролиферацию, апоптоз, инвазию и ангиогенез [28].

8. Нарушение функции стволовых клеток желудка.

Стволовые клетки желудка играют важную роль в регенерации эпителия и могут служить клетками-предшественниками рака при их мутации. В исследованиях на моделях трансгенных мышей *H. pylori* приводила к активации Lgr5-положительных стволовых клеток в антральном отделе желудка и их миграции в направлении дна желез [29]. Молекулярный анализ показал, что CagA активирует сигнальный путь Wnt/ β -катенин в стволовых клетках желудка, что приводит к их пролиферации и экспансии [30]. Кроме того, *H. pylori* индуцирует экспрессию маркеров стволовых клеток CD44 и CD133 в дифференцированных клетках эпителия через активацию транскрипционных факторов, способствуя дифференцировке клеток и приобретению ими свойств стволовых клеток [29].

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ источников свидетельствует о многофакторном онкогенном действии *H. pylori* на клетки желудочного эпителия. Главную роль в этом процессе играют факторы вирулентности бактерии CagA и VacA, которые инициируют каскад молекулярных

реакций, приводящих к злокачественной трансформации клеток [10].

Одним из основных механизмов онкогенеза является индукция хронического воспаления, которое формирует среду, способствующую накоплению генетических нарушений в клетках эпителия желудка. Воспаление сопровождается выделением провоспалительных цитокинов, хемокинов, активных форм кислорода и азота, нарушающих структуру ДНК и функцию генов-супрессоров опухолей [11].

Особого внимания заслуживает способность *H. pylori* изменять ключевые сигнальные пути, регулирующие клеточный цикл, апоптоз и дифференцировку. Активация сигнальных путей Wnt/ β -катенин, NF- κ B, MAPK/ERK и JAK/STAT провоцирует усиление пролиферации, торможение апоптоза и стимуляцию клеточной миграции и инвазии [18,19]. Эпигенетические модификации, вызываемые *H. pylori*, включая метилирование ДНК и модификации гистонов, приводят к подавлению генов-супрессоров опухолей и активации онкогенов, что способствует процессу карценогенеза [22,24]. Важно отметить, что эпигенетические изменения могут сохраняться после эрадикации *H. pylori*, что объясняет случаи развития рака желудка у пациентов после успешного лечения инфекции. Индукция эпителиально-мезенхимального перехода и изменение функции стволовых клеток желудка представляют собой относительно недавно описанные механизмы онкогенного действия *H. pylori*, которые могут играть решающую роль в инвазии, метастазировании и рецидивировании опухолей [25,29]. Эти данные согласуются с концепцией раковых стволовых клеток, которые способны к самообновлению, дифференцировке и инициации формирования опухоли.

Воздействие *H. pylori* на изменение активности микроРНК представляет собой дополнительный механизм регуляции, посредством которого бактерия способна влиять на проявление генов, связанных с развитием рака [28]. Изменение профиля микроРНК могут быть использованы как ранние индикаторы предраковых состояний и потенциальная цель лечения. Важно отметить, что онкогенный потенциал *H. pylori* определяется не только бактериальными факторами вирулентности, но и генетическими особенностями хозяина. Полиморфизмы генов, кодирующих цитокины, факторы детоксикации и репарации ДНК, влияют на риск развития рака желудка при инфекции *H. Pylori* [7]. Этот факт объясняет, почему рак желудка развивается не у всех инфицированных.

Понимание молекулярных механизмов, посредством которых *H. pylori* индуцирует развитие рака, создает возможности для создания новых подходов к профилактике и терапии рака желудка. Эрадикационная терапия *H. pylori* снижает риск развития рака желудка, если проводится до развития предраковых изменений [4]. Для лиц с уже имеющимися предраковыми изменениями или генетической предрасположенностью потребуются дополнительные профилактические меры, направленные на модуляцию воспалительного ответа, защиту от окислительного стресса и восстановление функции генов-супрессоров опухолей.

ВЫВОДЫ

1. Онкогенное действие *Helicobacter pylori* реализуется через комплекс взаимосвязанных механизмов, включающих индукцию хронического воспаления, прямое и опосредованное повреждение ДНК, нарушение баланса между клеточной пролиферацией и апоптозом, активацию онкогенных сигнальных путей и эпигенетические модификации.

2. Ключевыми факторами вирулентности *H. pylori*, определяющими ее онкогенный потенциал, являются цитотоксин-ассоциированный ген А (CagA) и вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), которые взаимодействуют с многочисленными внутриклеточными мишенями и модулируют ключевые сигнальные пути, вовлеченные в канцерогенез.

3. Хроническое воспаление, индуцируемое *H. pylori*, создает микроокружение, способствующее накоплению генетических и эпигенетических нарушений в клетках желудочного эпителия, что приводит к их злокачественной трансформации.

4. *H. pylori* индуцирует эпителиально-мезенхимальный переход и модулирует функцию стволовых клеток желудка, что может играть ключевую роль в инвазии, метастазировании и рецидивировании опухолей.

5. Изменение профиля экспрессии микроРНК под влиянием *H. pylori* представляет собой дополнительный механизм, через который бактерия регулирует экспрессию генов, вовлеченных в канцерогенез.

6. Онкогенный потенциал *H. pylori* определяется не только бактериальными факторами вирулентности, но и генетическими особенностями хозяина, что объясняет вариабельность клинических исходов инфекции.

7. Понимание молекулярных механизмов онкогенного действия *H. pylori* открывает перспективы для разработки новых стратегий профилактики и лечения рака желудка, основанных на модуляции воспалительного ответа и восстановлении функции генов-супрессоров опухолей.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al. Global prevalence of *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis. Text: direct // *Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 153(2). – P. 420-429. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28456631/> (дата обращения: 15.03.2025)
2. Zamani M, Ebrahimitabar F, Zamani V, et al. Systematic review with meta-analysis: the worldwide prevalence of *Helicobacter pylori* infection. Text: direct // *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. – 2018. – Vol. 47(7). – P. 868-876. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29430669/> (дата обращения: 15.03.2025)
3. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. *Helicobacter pylori*. Text: direct // International Agency for Research on Cancer. – 1994 – Vol. 61. – P. 177-240. – URL: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Schistosomes-Liver-Flukes-And-Em-Helicobacter-Pylori-Em--1994> (дата обращения: 15.03.2025)
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. Text: direct // *CA Cancer Journal for Clinicians*. – 2018. – Vol. 68(6). – P. 394-424. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/> (дата обращения: 16.03.2025)
5. Correa P, Piazuelo MB. The gastric precancerous cascade. Text: direct // *Journal of Digestive Diseases*. – 2012. – Vol. 13(1). – P. 2-9. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22188910/> 2891 (дата обращения: 14.03.2025)
6. Polk DB, Peek RM Jr. *Helicobacter pylori*: gastric cancer and beyond. Text: direct // *Nature Reviews. Cancer*. – 2010. – Vol. 10(6). – P. 403-414. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20495574/> (дата обращения: 15.03.2025)
7. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. Text: direct // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124(5). – P. 1193-1201. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12730860/> (дата обращения: 16.03.2025)
8. Cover TL, Peek RM Jr. Diet, microbial virulence, and *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. Text: direct // *Gut Microbes*. – 2013. – Vol. 4(6). – P. 482-493. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23989802/> 2891 (дата обращения: 16.03.2025)
9. Backert S, Tegtmeyer N. Type IV secretion and signal transduction of *Helicobacter pylori* CagA through interactions with host cell receptors. Text: direct // *Toxins*. – 2017. – Vol. 9(4). – P. 115. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28338646/> 2891 (дата обращения: 14.03.2025)
10. Cover TL, Blanke SR. *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin multifunctionality. Text: direct // *Nature Reviews. Microbiology*. – 2005. – Vol. 3(4). – P. 320-332. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15759043/> (дата обращения: 15.03.2025)
11. Chmiela M, Karwowska Z, Gonciarz W, et al. Host pathogen interactions in *Helicobacter pylori* related gastric cancer. Text: direct // *World Journal of Gastroenterology*. – 2017. – Vol. 23(9). – P. 1521-1540. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28321154/> (дата обращения: 18.03.2025)
12. Suganuma M, Watanabe T, Yamaguchi K, et al. Human gastric cancer development with TNF- α -inducing protein secreted from *Helicobacter pylori*. Text: direct // *Cancer Letters*. – 2012. – Vol. 322(2). – P. 133-138. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22459353/> (дата обращения: 14.03.2025)
13. Toller IM, Neelsen KJ, Steger M, et al. Carcinogenic bacterial pathogen *Helicobacter pylori* triggers DNA double-strand breaks and a DNA damage response in its host cells. Text: direct // *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2011. – Vol. 108(36). – P. 14944-14949. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21896770/> (дата обращения: 18.03.2025)
14. Machado AM, Figueiredo C, Touati E, et al. *Helicobacter pylori* infection induces genetic instability of nuclear and mitochondrial DNA in gastric cells. Text: direct // *Clinical Cancer Research*. – 2009. – Vol. 15(9). – P. 2995-3002. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19383819/> (дата обращения: 18.03.2025)
15. Wei J, Nagy TA, Vilgelm A, et al. Regulation of p53 tumor suppressor by *Helicobacter pylori* in gastric epithelial cells. Text: direct // *Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 139(4). – P. 1333-1343. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20547161/> (дата обращения: 15.03.2025)
16. Yong X, Tang B, Li BS, et al. *Helicobacter pylori* virulence factor CagA promotes tumorigenesis of gastric cancer via multiple signaling pathways. Text: direct // *Cell Communication and Signaling*. – 2015. – Vol. 13. – P. 30. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26160167/> (дата обращения: 15.03.2025)
17. Jang SH, Lim JW, Kim H. Mechanism of β -carotene-induced apoptosis of gastric cancer cells: involvement of ataxia-telangiectasia-mutated. Text: direct // *Annals of the New York Academy of Science*. – 2009. – Vol. 1171. – P. 156-162. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19723050/> (дата обращения: 14.03.2025)
18. Amieva M, Peek RM Jr. Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced gastric cancer. Text: direct // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150(1). – P. 64-78. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26385073/> 2891 (дата обращения: 12.03.2025)
19. Franco AT, Israel DA, Washington MK, et al. Activation of β -catenin by carcinogenic *Helicobacter pylori*. Text: direct // *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2005. – Vol. 102(30). – P. 10646-10651. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16027366/> (дата обращения: 16.03.2025)

20. Ding SZ, Goldberg JB, Hatakeyama M. Helicobacter pylori infection, oncogenic pathways and epigenetic mechanisms in gastric carcinogenesis. Text: direct // Future Oncology. - 2010. - Vol. 6(5). - P. 851-862. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20465395/> (дата обращения: 17.03.2025)
21. Maekita T, Nakazawa K, Mihara M, et al. High levels of aberrant DNA methylation in Helicobacter pylori-infected gastric mucosae and its possible association with gastric cancer risk. Text: direct // Clinical Cancer Research. - 2006. - Vol. 12(3 Pt 1). - P. 989-995. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16467114/> (дата обращения: 17.03.2025)
22. Ushijima T, Hattori N. Molecular pathways: involvement of Helicobacter pylori-triggered inflammation in the formation of an epigenetic field defect, and its usefulness as cancer risk and exposure markers. Text: direct // Clinical Cancer Research. - 2012. - Vol. 18(4). - P. 923-929. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22205689/> (дата обращения: 16.03.2025)
23. Yu H, Zeng J, Liang X, et al. Helicobacter pylori promotes epithelial-mesenchymal transition in gastric cancer by downregulating programmed cell death protein 4 (PDCD4). Text: direct // PLoS One. - 2014. - Vol. 9(8). - P. 105306. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25144746/> (дата обращения: 16.03.2025)
24. Lee DG, Kim HS, Lee YS, et al. Helicobacter pylori CagA promotes Snail-mediated epithelial-mesenchymal transition by reducing GSK-3 activity. Text: direct // Nature Communications. - 2014. - Vol. 5. - P. 4423. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25055241/> (дата обращения: 15.03.2025)
25. Choi YJ, Kim N, Chang H, et al. Helicobacter pylori-induced epithelial-mesenchymal transition, a potential role of gastric cancer initiation and an emergence of stem cells. Text: direct // Carcinogenesis. - 2015. - Vol. 36(5). - P. 553-563. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25784376/> (дата обращения: 17.03.2025)
26. Link A, Schirrmester W, Langner C, et al. Differential expression of microRNAs in preneoplastic gastric mucosa. Text: direct // Scientific Reports. - 2015. - Vol. 5. - P. 8270. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25652892/> (дата обращения: 15.03.2025)
27. Sigal M, Rothenberg ME, Logan CY, et al. Helicobacter pylori activates and expands Lgr5(+) stem cells through direct colonization of the gastric glands. Text: direct // Gastroenterology. - 2015. - Vol. 148(7). - P. 1392-1404. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25725293/> (дата обращения: 15.03.2025)
28. Bessède E, Dubus P, Mégraud F, Varon C. Helicobacter pylori infection and stem cells at the origin of gastric cancer. Text: direct // Oncogene. - 2015. - Vol. 34(20). - P. 2547-2555. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25043305/> (дата обращения: 15.03.2025)
29. Ishimoto T, Sawayama H, Sugihara H, et al. Interaction between gastric cancer stem cells and the tumor microenvironment. Text: direct // Journal of Gastroenterology. - 2014. - Vol. 49(7). - P. 1111-1120. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24652101/> (дата обращения: 16.03.2025)
30. Hatakeyama M. Helicobacter pylori CagA and gastric cancer: a paradigm for hit-and-run carcinogenesis. Text: direct // Cell Host Microbe. - 2014 - Vol. 15(3). - P. 306-316. - URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24629337/> 2891 (дата обращения: 14.03.2025)

Сведения об авторах

Е.С. Мусихина – студент

К.А. Ситунова* - студент

Ю.Е. Катырева – старший преподаватель

Information about the authors

E.S. Musikhina – Student

K.A. Situnova* – Student

Y.E. Katyeva – Senior Lecturer

***Автор, ответственный за переписку (Corresponding authors):**

situno888@gmail.com

УДК: 616-006.6

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К МИНИМИЗАЦИИ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ

Антюхов Юрий Юрьевич, Беседин Артем Дмитриевич, Кравцов Евгений Николаевич

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова

Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

Введение. Рак молочной железы, как и ВИЧ-инфекция, являются глобальными проблемами для здравоохранения. Сочетание ВААРТ (высокоактивная антиретровирусная терапия) и химиотерапевтического лечения создает риски повышенной токсичности, обусловленной лекарственными взаимодействиями и коморбидностью. Актуальность темы связана с необходимостью разработки персонализированных схем лечения для минимизации токсичности и повышения выживаемости пациентов. **Цель исследования** – Анализ современных данных для обоснования персонализированного подхода к снижению токсичности у ВИЧ-инфицированных пациенток с раком молочной железы на фоне комбинированной антиретровирусной и химиотерапии. **Материал и методы.** Для подготовки литературного обзора использовались данные из клинических исследований, посвященных лечению рака молочной железы на фоне терапии ВИЧ-инфекции. Поиск работ осуществлялся с использованием эпидемиологических данных сайта ВОЗ и UNAIDS, а также в базах данных PubMed и eLibrary. **Результаты.** В ходе работы было выяснено, что риск повышенной перекрестной токсичности на фоне применения ВААРТ и противоопухолевых препаратов, зависит от фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий. Наличие современных научно-обоснованных онлайн-инструментов для