



Особенности хемилюминесцентной активности моноцитов при раке желудка

О.В. Смирнова*, А.А. Синяков, В.В. Цуканов

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр “Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук”», обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», Красноярск, Российская Федерация

Цель исследования: изучить особенности хемилюминесцентной активности моноцитов в зависимости от стадии рака желудка.

Материал и методы. В исследование были включены 90 больных раком желудка и 70 практически здоровых доноров. Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесцентной активности моноцитов осуществляли в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ 3607» (Россия). Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади под кривой, индуцированной к площади под кривой спонтанной хемилюминесценции, и обозначали индексом активации. Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна — Уитни, равного $p < 0,05$.

Результаты. Показатель максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов статистически значимо снижался у больных раком желудка IV стадии по сравнению с контрольной группой ($p = 0,035$). Время выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции увеличивалось у всех больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и по сравнению с больными I стадии ($p = 0,043$). Показатели площади под кривой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции моноцитов повышались у всех больных раком желудка по сравнению с контролем ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и по сравнению с больными I стадии ($p = 0,037$). Индекс активации увеличен у всех больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$).

Заключение. У всех больных аденокарциномой желудка независимо от стадии заболевания выявлены изменения в хемилюминесцентной активности моноцитов: увеличение показателей времени выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции, площади под кривой при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции, индекса активации. При раке желудка IV стадии снижены показатели максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов по сравнению с контрольной группой. Показатели иммунитета, отражающие хемилюминесцентную активность моноцитов, коррелируют со стадией аденокарциномы желудка.

Ключевые слова: аденокарцинома, хемилюминесцентная активность, моноциты

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Смирнова О.В., Синяков А.А., Цуканов В.В. Особенности хемилюминесцентной активности моноцитов при раке желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2021;31(2):34–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-34-39>

Monocyte Chemiluminescence Traits in Gastric Cancer

Olga V. Smirnova*, Aleksandr A. Sinyakov, Vladislav V. Tsukanov

Krasnoyarsk Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Aim. A study of monocyte chemiluminescent activity at variant stages of gastric cancer.

Materials and methods. The study enrolled 90 gastric cancer patients and 70 healthy donors. Spontaneous and induced chemiluminescence in monocytes was assessed for 90 min with a “BLM 3607” 36-channel chemiluminescence analyser (Russia). Opsonized zymosan-induced chemiluminescence enhancement was measured as a ratio of the areas under the induced vs. spontaneous chemiluminescence curves, the activation index. Statistical significance was estimated with the Mann—Whitney criterion ($p < 0.05$).

Results. The maximal spontaneous monocyte chemiluminescence intensity significantly decreased in stage IV gastric cancer patients compared to the control cohort ($p = 0.035$). Time to maximum in spontaneous chemiluminescence increased in all gastric cancer patients vs. control ($p = 0.001$), and in stage IV gastric cancer vs. stage I

patients ($p = 0.043$). The areas under a curve in spontaneous and induced monocyte chemiluminescence increased in all gastric cancer patients vs. control ($p = 0.001$), and in stage IV gastric cancer vs. stage I patients ($p = 0.037$). The activation index was higher in all gastric cancer cases compared to control ($p = 0.001$).

Conclusion. All patients with gastric adenocarcinoma, irrespective of the stage, revealed changes in the monocyte chemiluminescence activity, i.e. a longer time to maximum in spontaneous chemiluminescence and larger area under the curve of spontaneous and induced chemiluminescence, the activation index. Maximal monocyte spontaneous chemiluminescence intensity diminished in stage IV gastric cancer compared to the control cohort. Immune activity reflected in monocyte chemiluminescence correlates with the stage of gastric adenocarcinoma.

Keywords: adenocarcinoma, chemiluminescent activity, monocytes

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Smirnova O.V., Sinyakov A.A., Tsukanov V.V. Monocyte Chemiluminescence Traits in Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2021;31(2):34–39. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2021-31-2-34-39>

В структуре онкологической заболеваемости в Российской Федерации рак желудка занимает седьмое место (четвертое место у мужчин), а в структуре смертности — второе место [1]. В настоящее время до конца не определены этиологические факторы и патогенетические механизмы рака желудка, что приводит к недостаточной эффективности лечения и профилактике заболевания. Большинство исследователей указывают на снижение показателей иммунитета у больных раком желудка [2–7], при этом взаимодействия между опухолевым ростом и функционированием иммунной системы неоднозначны [8, 9]. Моноциты в тканях дифференцируются в макрофаги и дендритные клетки, которые реализуют противоопухолевый иммунитет, воздействуя на клетки аденокарциномы желудка, продуцируя активные кислородные метаболиты и повышая клеточный иммунитет.

Функциональная активность фагоцитов коррелирует с хемилюминесцентной активностью (ХА): чем выше ХА, тем больше функциональная способность клеток. Изучение хемилюминесцентной активности моноцитов позволит оценить особенности респираторного взрыва неспецифических фагоцитов в спонтанном и индуцированном состоянии при онкологическом заболевании желудка на разных стадиях заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей хемилюминесцентной активности моноцитов в зависимости от стадии рака желудка.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено с разрешения этического комитета ФИЦ КНЦ СО РАН (Протокол № 4 от 02.08.2019 г.). В работе с обследованными пациентами соблюдались этические принципы, представляемые ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации. Каждый участник подписывал форму информированного согласия на обследование, подтверждающее его добровольное участие в исследовании.

Отбор больных и набор клинического материала производили методом сплошной выборки по мере поступления в КГБУЗ «Красноярский

краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского».

Обследованы 90 больных раком желудка и 70 практически здоровых доноров без гастроэнтерологических жалоб и изменений слизистой оболочки желудка по данным эзофагогастродуоденоскопии, которые составили контрольную группу. Больные раком желудка поступили в КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского» в 2019–2020 годах.

В исследование не включали пациентов с ВИЧ-инфекцией, страдающих гепатитом, туберкулезом, язвенной болезнью желудка, имеющих сопутствующие острые и хронические заболевания в фазе обострения. Также в исследование не включены пациенты, отказавшиеся подписать форму информированного согласия.

Диагноз рака желудка установлен врачами-онкологами в Красноярском краевом онкологическом диспансере на основании комплексного инструментального и морфологического обследования. В исследование были включены больные I ($n = 15$), II ($n = 25$), III ($n = 20$), IV стадий ($n = 30$) рака желудка, имеющие морфологический вариант аденокарциномы.

Объектом исследования была венозная кровь, которую брали утром с 8 до 9 часов, натощак, из локтевой вены, в пробирки Vacutainer с разделительным гелем и двойным активатором свертывания (кремнезем) с раствором гепарина натрия (5 ЕД/мл).

К практически здоровым лицам относили пациентов с отсутствием жалоб со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта, отсутствием гастроэнтерологического анамнеза, с уровнем пепсиногена I более 50 мкг/л в сыворотке крови и соотношением пепсиноген I/пепсиноген II более 3.

В качестве метода изучения активности моноцитов использовали хемилюминесцентный анализ спонтанной и индуцированной продукции активных форм кислорода (АФК). Оценку спонтанной и индуцированной хемилюминесценции проводили в течение 90 минут на 36-канальном хемилюминесцентном анализаторе «БЛМ 3607» (Россия). Регистрация результатов и управление анализатором осуществляли с помощью персонального

компьютера. Определены следующие характеристики: время выхода кривой на максимум интенсивности хемилюминесценции (T_{max}), максимальное значение интенсивности хемилюминесценции (I_{max}), площадь под кривой хемилюминесценции (S). В качестве усилителя хемилюминесценции использовали люминол. Индуктором респираторного взрыва служил опсонизированный зимозан. Усиление хемилюминесценции, индуцированной опсонизированным зимозаном, оценивали по соотношению площади под кривой индуцированной (Синд) к площади под кривой спонтанной ($S_{спонт}$) хемилюминесценции и обозначали индексом активации. По результатам проведенных исследований была сформирована база данных.

Статистическая обработка данных проведена с помощью пакетов прикладных программ Statistica for Windows 8.0 (StatSoft Inc., США, 2008) и Microsoft Excel, 2007 (Microsoft, США). Обработка полученных данных включала подсчет непараметрических данных: медиану (Me) и перцентили ($C_{25}-C_{75}$). Статистическую значимость различий определяли с использованием рангового критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r).

Результаты исследования

Изучены показатели хемилюминесцентной активности моноцитов у больных раком желудка по сравнению с контрольной группой (табл.). Показатель максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов статистически значимо снижался у больных раком желудка IV стадии по сравнению с контрольной группой ($p = 0,035$). Время выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции увеличивалось у всех больных раком желудка относительно контроля ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и по сравнению с I стадией рака желудка ($p = 0,043$). Показатели площади под кривой спонтанной и индуцированной хемилюминесценции моноцитов повышались у всех больных раком желудка по сравнению с контролем ($p = 0,001$), а при раке желудка IV стадии и относительно I стадии ($p = 0,037$). Индекс активации увеличен у всех больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p = 0,001$).

При проведении корреляционного анализа между стадией аденокарциномы желудка и показателями хемилюминесцентной активности моноцитов выявлены статистически значимые положительные корреляционные связи с максимальной интенсивностью при спонтанной ($r = 0,534$, $p = 0,007$) и индуцированной хемилюминесценции моноцитов ($r = 0,798$, $p = 0,001$), статистически значимые отрицательные корреляционные связи с площадью

под кривой при спонтанной ($r = -0,534$, $p = 0,008$) и индуцированной хемилюминесценции ($r = -0,627$, $p = 0,001$).

Обсуждение

При опухолевом росте отмечается снижение функций иммунной системы. Ассоциированная с новообразованиями иммуносупрессия обусловлена возможностью клеток опухоли производить цитокины, имеющие иммуноподавляющее действие: трансформирующие факторы роста α и β , простагландины, ИЛ-10 [10, 11]. Имеется прямая зависимость между инвазивностью аденокарциномы желудка и экспрессией опухолевыми клетками трансформирующего фактора роста β [11]. Выявлена положительная корреляция между стадией аденокарциномы желудка и содержанием ИЛ-10 в перитонеальной жидкости пациентов, прооперированных по данному поводу [10]. При развитии регионарных и отдаленных метастазов аденокарциномы желудка отмечена выраженная экспрессия FasL-молекул опухолевыми клетками, при этом сами молекулы через взаимодействие Fas/FasL вызывают апоптоз клеток иммунной системы [6]. В изученной нами группе больных с повышением стадии аденокарциномы желудка в периферической крови выявлено уменьшение хемилюминесцентной активности моноцитов. Снижение показателей активности моноцитов на фоне прогрессирования аденокарциномы желудка можно расценивать как признак ассоциированной с опухолью иммуносупрессии. У всех больных раком желудка независимо от стадии заболевания выявлено снижение хемилюминесцентной активности моноцитов, что косвенно отражает снижение их функциональных возможностей и может быть интерпретировано как нарушение эффекторных функций зрелых дифференцированных клеток иммунной системы.

С другой стороны, у этих больных было выявлено увеличение показателей времени выхода на максимум при спонтанной ХЛ, площади под кривой при спонтанной и индуцированной ХЛ моноцитов и индекс активации. Разнонаправленные изменения параметров, отражающих хемилюминесцентную активность моноцитов, у больных аденокарциномой желудка независимо от стадии отражают сложные процессы взаимодействия между опухолевым ростом и функционированием иммунной системы. Полученные данные свидетельствуют о том, что опухоль является инициатором иммунной дисфункции, связанной с изменениями механизмов регуляции пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток иммунной системы [8, 9].

Имеются данные, что инфильтрирующие опухоль макрофаги представлены неоднородной популяцией, в которой большинство составляют фенотипически незрелые клетки с низким уровнем продукции активных форм кислорода и цитотоксических

Таблица. Показатели хемилюминесцентной активности моноцитов у больных раком желудка (РЖ) в зависимости от стадии заболевания по сравнению с контрольной группой

Table. Monocyte chemiluminescent activity in gastric cancer (GC) by disease stage vs. control cohort

Показатели Indicators	Контрольная группа, N = 50 (1) Control cohort, N = 50 (1)		РЖ I стадия (2) GC I stage		РЖ II стадия (3) GC II stage		РЖ III стадия (4) GC III stage		РЖ IV стадия (5) GC IV stage	
	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$	Me	$C_{25}-C_{75}$
I _{max} спонтанная (y.e.) I _{max} spontaneous (c.u.)	486,8	77,7–690,4	454	342–597	425	296–615	390	305–506	362	280–477
T _{max} спонтанная (сек.) T _{max} spontaneous (sec.)	5523	3505–9992	6401	6355–10 060	7951	7313–10 465	9057	7678–11 263	9285	7569–11 406
Sq _{sp} спонтанная ($\times 10^6$) Sq _{sp} spontaneous ($\times 10^6$)	0,01	0,006–0,022	0,12	0,099–0,240	0,20	0,14–0,30	0,29	0,20–0,34	0,33	0,21–0,37
I _{max} индуцированная (y.e.) I _{max} induced (c.u.)	1375,6	412,9–1637,3	1077	819–1202	1173	657–1284	1186	1101–1324	1181	956–1425
T _{max} индуцированная (сек.) T _{max} induced (sec)	5385	3104–6185	5584	5499–6977	5436	5085–5869	5768	5288–6497	5850	5070–6719
Sq _{ind} индуцированная ($\times 10^6$) Sq _{ind} induced ($\times 10^6$)	0,03	0,01–0,07	0,34	0,29–0,38	0,44	0,39–0,95	0,69	0,6–0,7	0,72	0,66–0,77
Индекс активации Activation index	0,86	0,6–1,3	1,7	1,4–2,2	1,79	0,90–2,06	2,0	1,90–2,27	2,4	2,0–2,6

* Примечание: $p_{1,2}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка I стадии и контрольной группой; $p_{1,3}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка II стадии и контрольной группой; $p_{1,4}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка III стадии и контрольной группой; $p_{1,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и контрольной группой; $p_{2,3}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка II стадии и I стадии; $p_{2,4}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка III стадии и I стадии; $p_{2,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и I стадии; $p_{3,4}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка III стадии и II стадии; $p_{3,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и II стадии; $p_{4,5}$ – статистически значимые различия между показателями больных раком желудка IV стадии и III стадии.

*Note: $p_{1,2}$ – significance for GC stage I vs. control; $p_{1,3}$ – significance for GC stage II vs. control; $p_{1,4}$ – significance for GC stage III vs. control; $p_{1,5}$ – significance for GC stage IV vs. control; $p_{2,3}$ – significance for GC stage II vs. I; $p_{2,4}$ – significance for GC stage III vs. I; $p_{2,5}$ – significance for GC stage IV vs. I; $p_{3,4}$ – significance for GC stage III vs. II; $p_{3,5}$ – significance for GC stage IV vs. II; $p_{4,5}$ – significance for GC stage IV vs. III.

функций [12], что отражает нарушение созревания моноцитов и макрофагов при злокачественной опухоли. Не исключается увеличение апоптоза клеток иммунной системы вследствие влияния опухоли, с одной стороны, и незрелостью самих клеток, которые являются чувствительными к апоптогенным влияниям — с другой.

Заключение

У всех больных аденокарциномой желудка независимо от стадии заболевания выявлены

изменения в хемилюминесцентной активности моноцитов в виде увеличения показателей времени выхода на максимум при спонтанной хемилюминесценции, площади под кривой при спонтанной и индуцированной хемилюминесценции и индекса активации. При раке желудка IV стадии снижен показатель максимальной интенсивности при спонтанной хемилюминесценции моноцитов по сравнению с контрольной группой. Показатели иммунитета, отражающие хемилюминесцентную активность моноцитов, коррелируют со стадией аденокарциномы желудка.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) Malignant neoplasms in Russia in 2019 (incidence and mortality). Moscow: Hertsen Moscow Oncology Research Center — Branch of NMRRC of the Ministry of Health of Russia, 2020 (In Russ.)]
- Олейник Е.К., Шибеев М.И., Олейник В.М. Иммунологическое состояние больных с опухолями желудочно-кишечного тракта в Карелии. Иммунология. 2004;25(2):100–3. [Oleynik E.K., Shibaev M.I., Oleynik V.M. Immunological status of gastrointestinal tumour patients in Karelia. Immunology. 2004; 25(2):100–3 (In Russ.)].
- Соловьева И.Г., Егоров Д.Н., Черенкова М.М., Вардосанидзе К.В., Черных Е.Р., Абраов В.В. Экспрессия HLA-DR на моноцитах и результаты лечения больных раком желудка. Медицинская иммунология. 2004;6(6):523–8. [Solovyeva I.G., Egorov D.N., Cherenkova M.M., Vardosanidze K.V., Chernykh E.R., Abraov V.V. HLA-DR expression in monocytes and treatment outcomes in gastric cancer. Medical Immunology. 2004; 6(6):523–8 (In Russ.)].
- Arii K., Tanimura H., Iwahashi M., Tsunoda T., Tani M., Noguchi K., et al. Neutrophil functions and cytokine production in patients with gastric cancer. Hepatogastroenterology. 2000;47(31):291–7.
- Bennett M.W., O'Connell J., O'Sullivan G.C., Roche D., Brady C., Kelly J., et al. Expression of Fas ligand by human gastric adenocarcinomas: a potential mechanism of immune escape in stomach cancer. Gut. 1999;44(2):156–62. DOI: 10.1136/gut.44.2.156
- Nagashima H., Mori M., Sadanaga N., Mashino K., Yoshikawa Y., Sugimachi K. Expression of Fas ligand in gastric carcinoma relates to lymph node metastasis. Int J Oncol. 2001;18(6):1157–62. DOI: 10.3892/ijo.18.6.1157
- Yao X.X., Yin L., Sun Z.C. The expression of hTERT mRNA and cellular immunity in gastric cancer and precancerosis. World J Gastroenterol. 2002;8(4):586–90. DOI: 10.3748/wjg.v8.i4.586
- Антонов В.Г., Козлов В.К. Патогенез онкологических заболеваний: Иммунные и биохимические феномены и механизмы. Внеклеточные и клеточные механизмы общей иммунодепрессии и иммунной резистентности. Цитокины и воспаление. 2004;3(1):8–19. [Antonov V.G., Kozlov V.K. Oncological pathogenesis: Immune and biochemical processes and mechanisms. Extracellular and cellular mechanisms of general immunosuppression and immune resistance. Cytokines and inflammation. 2004; 3(1):8–19 (In Russ.)].
- Головизин М.В. Вмешательство раковых клеток в процессы созревания и селекции Т-лимфоцитов как фактор опухолевой прогрессии. Иммунология. 2001;6:4–10. [Golovizin M.V. Interference of cancer cells in T-lymphocyte maturation and selection as factor of tumour progression. Immunology. 2001; 6: 4–10 (In Russ.)].
- Majima T., Ichikura T., Seki S., Takayama E., Hiraide H., Mochizuki H. Interleukin-10 and interferon-gamma levels within the peritoneal cavity of patients with gastric cancer. J Surg Oncol. 2001;78(2):124–30. DOI: 10.1002/jso.1131
- Saito H., Tsujitani S., Oka S., Kondo A., Ikeguchi M., Maeta M., et al. The expression of transforming growth factor-beta1 is significantly correlated with the expression of vascular endothelial growth factor and poor prognosis of patients with advanced gastric carcinoma. Cancer (Philad). 1999;86(8):1455–62. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19991015)86:8<1455::aid-cncr11>3.0.co;2-L
- Чердынцева Н.В., Колишо Е.В., Кондакова И.В. Сравнительная оценка способности опухолеассоциированных и перитонеальных макрофагов мышей продуцировать активные формы кислорода. Иммунология. 1998;2:39–42. [Cherdyntseva N.V., Kolisho E.V., Kondakova I.V. Comparative ability of tumour-associated and peritoneal murine macrophages to produce reactive oxygen species. Immunology. 1998; 2: 39–42 (In Russ.)].

Сведения об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна* — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН. Контактная информация: ovsmirnova71@mail.ru; 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Information about the authors

Olga V. Smirnova* — Dr. Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS. Contact information: ovsmirnova71@mail.ru; 660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3992-9207>

Синяков Александр Александрович — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.

Контактная информация: sinyakov.alekzandr@mail.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4474-1893>

Цуканов Владислав Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы взрослых и детей НИИ медицинских проблем Севера ФИЦ КНЦ СО РАН.

Контактная информация: gastro@impn.ru;
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Aleksandr A. Sinyakov — Cand. Sci. (Biol.), Researcher, Laboratory of Clinical Pathophysiology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: sinyakov.alekzandr@mail.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4474-1893>

Vladislav V. Tsukanov — Dr. Sci. (Med.), Prof., Principal Researcher, Clinical Department of Adult and Infant Digestive Pathology, Research Institute for Medical Problems in the North — Division of Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the RAS.

Contact information: gastro@impn.ru;
660022, Krasnoyarsk, Partizana Zheleznyaka str., 3Г.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>

Поступила: 19.02.2021 Принята: 05.04.2021 Опубликовано: 30.04.2021

Submitted: 19.02.2021 Accepted: 05.04.2021 Published: 30.04.2021

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author