



# Показатели клеточного обновления эпителиоцитов желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим гастритом

В.В. Цуканов, О.В. Перетяtko, А.В. Васютин, Э.В. Каспаров, Ю.Л. Тонких

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» обособленное подразделение «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера»; Россия, г. Красноярск

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучить показатели апоптоза и пролиферации в эпителиоцитах желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим и неатрофическим гастритом.

**Дизайн:** одномоментное сравнительное исследование в сельской местности Республики Тыва.

**Материалы и методы.** Клинический осмотр и эндоскопическое исследование с забором биопсий из слизистой оболочки антрального отдела и тела желудка были проведены у 61 тувинца и 65 пришлых жителей в п. Сарыг-Сеп Республики Тыва, из них у 91 человека был неатрофический, а у 35 — атрофический гастрит. *Helicobacter pylori* определяли двумя методами: морфологическим и уреазным. Морфологическая диагностика гастрита выполнялась в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией (1994). Иммуногистохимическим методом оценивали маркеры пролиферации (Ki67 и PCNA) и апоптоза (bcl-2 и p53) в эпителиоцитах желудка.

**Результаты.** *H. pylori* обнаружена у 52 (85,2%) из 61 обследованного коренного жителя и у 53 (81,5%) из 65 пришлых пациентов (отношение шансов — 1,29; 95%-ный доверительный интервал: 0,51–3,26;  $p = 0,75$ ). В обеих популяциях у больных с атрофией в антральном отделе и теле желудка индекс апоптоза p53 был существенно выше, чем у лиц без атрофии. Показатели пролиферации Ki67 и PCNA эпителиоцитов желудка значимо снижались у больных атрофическим гастритом в сравнении с таковыми у пациентов без атрофии среди европеоидов, но не среди тувинцев.

**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о более глубоких нарушениях клеточного обновления эпителиоцитов желудка у пришлых пациентов с атрофическим гастритом, чем у коренных жителей с этим заболеванием. Мы предполагаем, что показатели, характеризующие пролиферацию эпителиоцитов, у больных атрофическим гастритом могут быть маркерами риска развития рака желудка.

**Ключевые слова:** апоптоз, пролиферация, атрофический гастрит.

**Вклад авторов:** Цуканов В.В. — разработка дизайна исследования, проверка критически важного содержания, корректировка текста статьи, утверждение рукописи для публикации; Перетяtko О.В. — проведение морфологических исследований; Васютин А.В. — математическая обработка материала, подготовка обзора литературы, участие в написании статьи; Каспаров Э.В. — анализ литературных данных; Тонких Ю.Л. — клиническое обследование пациентов.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Цуканов В.В., Перетяtko О.В., Васютин А.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л. Показатели клеточного обновления эпителиоцитов желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим гастритом. Доктoр.Ру. 2022; 21(2): 30–33. DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-30-33



# Indicators of Cellular Renewal of Gastric Epitheliocytes in Indigenous and Alien Inhabitants of the Republic of Tyva with Atrophic Gastritis

V.V. Tsukanov, O.V. Peretyat'ko, A.V. Vasyutin, E.V. Kasparov, Yu.L. Tonkikh

Scientific and Research Institute of Medical Problems of the North of the Federal Research Centre "Krasnoyarsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science"; 3-g Partisan Zheleznyakov Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

## ABSTRACT

**Study Objective:** to study the indicators of apoptosis and proliferation in gastric epitheliocytes in indigenous and alien inhabitants of the Republic of Tyva with atrophic and non-atrophic gastritis.

**Study Design:** cross-sectional comparative study in rural areas of the Republic of Tyva.

Цуканов Владислав Владимирович (автор для переписки) — д. м. н., профессор, заведующий клиническим отделением патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 2529-9513. <https://orcid.org/0000-0002-9980-2294>. E-mail: [gastro@imprn.ru](mailto:gastro@imprn.ru)

Васютин Александр Викторович — к. м. н., старший научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 4075-4538. <https://orcid.org/0000-0002-6481-3196>. E-mail: [alexander@kraslan.ru](mailto:alexander@kraslan.ru)

Тонких Юлия Леонгардовна — к. м. н., ведущий научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3292-9128. <https://orcid.org/0000-0001-7518-1895>. E-mail: [tjulia@bk.ru](mailto:tjulia@bk.ru)

Перетяtko Ольга Викторовна — к. м. н., научный сотрудник клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей ФИЦ КНЦ СО РАН НИИ МПС. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. eLIBRARY.RU SPIN: 3723-2874. <https://orcid.org/0000-0003-1142-3933>. E-mail: [peretvatkoolga@mail.ru](mailto:peretvatkoolga@mail.ru)

Каспаров Эдуард Вильямович — д. м. н., профессор, директор НИИ МПС, заместитель директора ФИЦ КНЦ СО РАН по научно-организационной работе. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3-г. <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>. E-mail: [clinic@imprn.ru](mailto:clinic@imprn.ru)

**Material and methods.** Clinical examination and endoscopic examination with biopsy sampling from the mucosa of the antrum and gastric body were carried out in 61 Tuvian and 65 alien inhabitants in the village of Saryg-Sep of the Republic of Tyva, of which 91 people had non-atrophic, and 35 — atrophic gastritis. *Helicobacter pylori* was determined by two methods: morphological and urease. Morphological diagnosis of gastritis was performed in accordance with the modified Sydney classification (1994). The markers of proliferation (Ki67 and PCNA) and apoptosis (bcl-2 and p53) in gastric epithelial cells were assessed by immunohistochemical method.

**Study Results.** *H. pylori* was found in 85.2% (52 of 61) of the examined natives and 81.5% (of 53 of 65) of the visitors (odds ratio — 1.29; 95% confidence interval: 0.51–3.26,  $p = 0.75$ ). In both populations, in patients with atrophy in the antrum and gastric body, the apoptosis index p53 was significantly higher than in patients without atrophy. Proliferation indicators Ki67 and PCNA in gastric epithelial cells significantly decreased in patients with atrophic gastritis compared to those in patients without atrophy among Caucasoids, but not among Tuvians.

**Conclusion.** The obtained results indicate deeper disturbances in the cellular renewal of gastric epitheliocytes in alien inhabitants with atrophic gastritis than in indigenous people with this disease. We suggest that indicators characterizing the proliferation of epitheliocytes in patients with atrophic gastritis may be markers of the risk of developing gastric cancer.

**Keywords:** apoptosis, proliferation, atrophic gastritis.

**Contributions:** Tsukanov, V.V. — study design, review of critically important material, editing of the text of the article, approval of the manuscript for publication; Peretyat'ko, O.V. — morphology study; Vasyutin, A.V. — mathematical processing of materials, preparation of the review of references, participation in text writing; Kasparov, E.V. — analysis of references; Tonkikh, Yu.L. — clinical examination of patients.

**Conflict of interest:** The authors declare that they do not have any conflict of interests.

**For citation:** Tsukanov V.V., Peretyat'ko O.V., Vasyutin A.V., Kasparov E.V., Tonkikh Yu.L. Indicators of cellular renewal of gastric epitheliocytes in indigenous and alien inhabitants of the Republic of Tyva with atrophic gastritis. Doctor.Ru. 2022; 21(2): 30–33. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2022-21-2-30-33

## ВВЕДЕНИЕ

Рак желудка занимает третье место среди причин онкологической смертности [1]. В 2018 г. в мире было зарегистрировано более 1 млн новых случаев рака желудка и более 800 тыс. человек умерли от этого заболевания [2]. Ведущей парадигмой возникновения рака желудка продолжает оставаться каскад Корреа, который заключается в том, что предраковые изменения в слизистой оболочке желудка предшествуют развитию опухоли [3]. В связи с этим современные международные консенсусы уделяют огромное внимание диагностике, патогенезу, лечению и профилактике атрофического гастрита [4–6]. Несмотря на проведение многих исследований, молекулярные аспекты патогенеза предраковых изменений в желудке остаются неясными [7, 8]. С учетом чрезвычайно высокой заболеваемости раком желудка в Республике Тыва [9] актуальность нашего исследования не вызывает сомнений.

**Цель исследования:** изучить показатели апоптоза и пролиферации в эпителиоцитах желудка у коренных и пришлых жителей Республики Тыва с атрофическим и неатрофическим гастритом.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования был выбран п. Сарыг-Сеп Каа-Хемского района Республики Тыва. На основании 30%-ной случайной выборки из общего населения поселка в возрастной группе от 40 до 55 лет нами осуществлен клинический осмотр с проведением фиброэзофагогастродуоденоскопии (ФЭГДС) и забором биопсий из антрального отдела и тела желудка у 673 человек (324 пришлых жителя и 349 тувинцев). Перед ФЭГДС пациентам объясняли целесообразность скрининга предраковых изменений и рака желудка в регионе, характеризующемся аномально высокой заболеваемостью раком желудка независимо от наличия клинической симптоматики. ФЭГДС с забором биопсий осуществлялась только после подписания пациентом информированного согласия.

С учетом того, что 95% пришлых жителей являлись русскими, украинцами и белорусами, в работе в качестве синонима термина «пришлые жители» применяется термин «европеоиды». В работе не ставились задачи изучать влияние длительности проживания пришлых жителей в Республике Тыва, состояния фактического питания и образа жизни на структуру слизистой оболочки желудка.

Клинический осмотр с проведением ФЭГДС и забором биопсий из антрального отдела и тела желудка выполнен

у 86 тувинцев и у 91 пришлого жителя в п. Сарыг-Сеп Каа-Хемского района Республики Тыва. Из работы исключались пациенты с эрозивными и язвенными дефектами пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки, а также лица с новообразованиями ЖКТ. В итоге для выполнения исследования отобран 61 тувинец (30 мужчин и 31 женщина, средний возраст — 46,1 года) и 65 пришлых жителей (31 мужчина и 34 женщины, средний возраст — 46,8 года), из них у 91 человека был неатрофический, а у 35 — атрофический гастрит.

*Helicobacter pylori* определяли у всех 126 пациентов двумя методами: морфологическим (в биоптатах из антрального отдела желудка после окраски по Гимзе и световой микроскопии) и уреазным (в биоптатах из антрального отдела желудка при помощи реактива, приготовленного по прописи: мочевины — 2 г, фенол-рот 0,5% — 10 мл, азид Na — 20 мг в 100 мл 0,01M фосфатного буфера pH = 5,5).

Для морфологического исследования биоптаты слизистой оболочки желудка фиксировались в течение 24 часов в 10%-ном нейтральном формалине, далее по общепринятой методике обезвоживались в спиртах возрастающей концентрации и заливались в парафин. Затем производились срезы толщиной 5 мкм. Для качественной гистологической оценки срезы окрашивались гематоксилином и эозином. Морфологическая диагностика гастрита выполнялась в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией (1994) [10].

Определение маркеров пролиферации и апоптоза осуществлялось иммуногистохимическим методом. Забор биоптатов производился в 10%-ный забуференный формалин по Лилли. Обработка биоматериала выполнялась по стандартным гистологическим методикам с заливкой в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5–7 мкм были посажены методом флотации на предметные стекла, обработанные полизоном (Thermo Fisher Scientific). Демаскировка антигенов производилась при температуре 95°C в течение 20 минут в термостатируемой водяной бане WB-4MS (BioSan, Латвия) с трис-этилендиаминтетрауксусной кислотой буфером pH 9,0 (Dako, Дания) после депарафинизации в ксилоле с последующей обработкой 3%-ной перекисью водорода.

Далее на срезы наносились разведенные антитела маркеров пролиферации Ki67 (Clone: MIB-1, 1 : 25) и PCNA (Clone: PC10, 1 : 200) и маркеров апоптоза bcl-2 (Clone: 124, 1 : 50) и p53 (Clone: DO-7, 1 : 25) производства фирмы Dako, Дания. Срезы выдерживались 30 минут во влажной камере при комнатной температуре. После этого стекла отмывались

в нескольких растворах промывочного буфера (Dako, Дания). Затем на срезы наносилась система визуализации EnVision Detection Systems Peroxidase/DAB (Dako, Дания) в соответствии с протоколом производителя.

Докраска гистологических структур осуществлялась с использованием гематоксилина с последующим закрытием гистологических препаратов монтирующей жидкостью. Препараты оценивались с помощью микроскопа Olympus CX41 (Япония) с системой визуализации БВО-3. Основным рабочим увеличением являлось 400-кратное.

Индекс апоптоза измерялся в процентах с применением стереометрической сетки Г.Г. Автандилова, вмонтированной в окуляр микроскопа в 10 случайных полях зрения в препарате для каждого пациента, и был равен доле клеток и ядер с признаками апоптоза от общего количества клеток. Планиметрическое оборудование тестировалось по объект-микрометру.

В соответствии со ст. 24 Конституции РФ и Хельсинкской декларацией о проведении научных исследований все обследованные были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследования и подписали информированное согласие на участие в обследованиях.

Статистический анализ данных производился с использованием программной версии MS Excel 2000 и Statistica for Windows, версия 6.0 (StatSoft Inc., США). Результаты исследования показателей, выражающих количественные характеристики, представлены медианой (Me) и интерквартильным интервалом (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>). Статистическую значимость различий между количественными признаками анализировали

с помощью критерия Манна — Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

**РЕЗУЛЬТАТЫ**

*H. pylori* обнаружена у 52 (85,2%) из 61 обследованного коренного жителя и у 53 (81,5%) из 65 пришлых пациентов (ОШ = 1,29; 95%-ный ДИ: 0,51–3,26; p = 0,75).

В обеих популяциях у больных с атрофией в антральном отделе и теле желудка индекс апоптоза, определявшийся по визуализации белка p53, был существенно выше, чем у лиц с неатрофическим гастритом. Индекс антиапоптотического белка bcl-2 не имел существенных колебаний в зависимости от наличия атрофии как у тувинцев, так и у пришлых жителей. Интенсивность пролиферации эпителиоцитов желудка, измерявшаяся по индексам Ki67 и PCNA, не зависела от диагностики атрофии у коренных пациентов, тогда как у пришлых жителей с атрофическим гастритом регистрировалось значимое снижение индексов пролиферации по сравнению с таковыми у больных неатрофическим гастритом (табл. 1, 2).

В целом повышение активности апоптоза эпителиоцитов желудка являлось важным аспектом патогенеза атрофии в антральном и фундальном отделах желудка у тувинцев и европеоидов. Но атрофический гастрит у пришлых жителей характеризовался очевидным уменьшением маркеров пролиферации, чего не отмечалось у тувинцев. Это позволяет считать, что развитие атрофии у пришлых пациентов характеризуется более выраженными нарушениями показателей клеточного обновления эпителиоцитов, чем у тувинцев.

Таблица 1 / Table 1

**Показатели клеточного обновления эпителиоцитов в антральном отделе желудка в зависимости от наличия атрофии у коренного и пришлого населения Республики Тыва, %, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**  
**Cellular turnover of epithelial cells in the antral section depending on the presence of atrophy in aboriginal and alien population in the Republic of Tyva, %, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Этносы	Наличие атрофии в антруме	Маркеры апоптоза		Маркеры пролиферации	
		p53	bcl-2	Ki67	PCNA
Коренные жители (n = 61)	нет атрофии (n = 44) <sub>1</sub>	2,3 (2,2–2,6)	3,1 (2,7–3,8)	5,2 (4,6–6,5)	5,6 (5,4–7,3)
	есть атрофия (n = 17) <sub>2</sub>	3,8 (2,4–4,5)	2,8 (2,1–4,0)	4,8 (2,4–7,3)	5,1 (4,3–7,8)
Пришлые жители (n = 65)	нет атрофии (n = 47) <sub>3</sub>	2,6 (2,1–3,9)	3,1 (2,9–3,7)	4,0 (2,7–6,7)	7,2 (6,2–7,7)
	есть атрофия (n = 18) <sub>4</sub>	4,3 (3,4–5,1)	2,9 (2,3–3,4)	3,1 (2,4–3,9)	5,5 (4,3–6,2)
p <sub>1–2</sub>		0,01	0,56	0,39	0,32
p <sub>3–4</sub>		0,002	0,5	0,16	0,01

Таблица 2 / Table 2

**Показатели клеточного обновления эпителиоцитов в теле желудка в зависимости от наличия атрофии у коренного и пришлого населения Республики Тыва, %, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**  
**Cellular turnover of epithelial cells in the gastric corpus depending on the presence of atrophy in aboriginal and alien population in the Republic of Tyva, %, Me (C<sub>25</sub>-C<sub>75</sub>)**

Этносы	Наличие атрофии в теле желудка	Маркеры апоптоза		Маркеры пролиферации	
		p53	bcl-2	Ki67	PCNA
Коренные жители (n = 61)	нет атрофии (n = 44) <sub>1</sub>	2,8 (2,0–3,2)	2,7 (2,6–2,9)	5,1 (4,0–5,7)	5,9 (5,2–7,0)
	есть атрофия (n = 17) <sub>2</sub>	4,1 (3,2–4,9)	2,7 (2,4–3,5)	4,9 (4,3–6,3)	5,3 (4,6–7,9)
Пришлые жители (n = 65)	нет атрофии (n = 47) <sub>3</sub>	2,3 (1,9–2,8)	2,9 (2,2–3,4)	4,4 (2,9–7,5)	7,5 (5,8–8,8)
	есть атрофия (n = 18) <sub>4</sub>	4,7 (3,5–5,2)	2,6 (2,3–2,7)	3,2 (2,7–4,6)	6,1 (5,4–7,0)
p <sub>1–2</sub>		0,02	0,8	0,84	0,24
p <sub>3–4</sub>		0,001	0,2	0,03	0,03

## ОБСУЖДЕНИЕ

Следует заметить, что результаты изучения процессов апоптоза и пролиферации у больных атрофическим гастритом являются достаточно противоречивыми. Увеличение активности апоптоза — это одна из стандартных концепций объяснения патогенеза атрофического гастрита [11]. Мы обнаружили подобную закономерность в исследовании, выполненном в Эвенкии у коренных и пришлых жителей [12]. Группа исследователей с участием P. Malfertheiner сообщила о снижении активности белка bcl-2, ингибирующего апоптоз, у пациентов с атрофическим гастритом [7].

Вместе с тем в конкретных работах по исследованию клеточной пролиферации существует разногласие. Некоторые авторы полагают, что активность пролиферации эпителиоцитов желудка повышается у пациентов с атрофическим гастритом и кишечной метаплазией [13], другие ученые отрицают эту точку зрения [14].

Возможны два объяснения указанных противоречий. С одной стороны, активно влияет на клеточную пролиферацию генетический полиморфизм белков-регуляторов. В специальном метаанализе установлено, что полиморфизм TP53 72PRO ассоциирован с увеличением заболеваемости раком желудка в азиатских популяциях, но снижал риск рака желудка среди европеоидов [15]. Генетические факторы

*H. pylori* и ее филогенетическое происхождение также могут влиять на экспрессию провоспалительных цитокинов и развитие патологии в желудке [16].

С другой стороны, нам кажется рациональным предположить, что снижение пролиферации соответствует классическому и, видимо, относительно безопасному течению атрофического гастрита. Увеличение активности пролиферации у лиц с атрофическим гастритом, по всей видимости, может стать фактором риска рака желудка.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В регионе с высокой заболеваемостью раком желудка у больных атрофическим гастритом мы обнаружили повышение активности апоптоза эпителиоцитов как в антральном отделе, так и в теле желудка в обеих обследованных популяциях. Снижение активности пролиферации эпителиоцитов при атрофическом гастрите определялось только у европеоидов, что свидетельствовало о более глубоких нарушениях клеточного обновления желудка у пришлых жителей, чем у коренного населения. Мы предполагаем, что показатели, характеризующие пролиферацию эпителиоцитов, у больных атрофическим гастритом могут быть маркерами риска развития рака желудка.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Thrift A.P., Nguyen T.H. Gastric cancer epidemiology. *Gastrointest. Endosc. Clin. N. Am.* 2021; 31(3): 425–39. DOI: 10.1016/j.giec.2021.03.001
2. 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. *CA Cancer J. Clin.* 2018; 68(6): 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Correa P. Gastric cancer: overview. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 2013; 42(2): 211–17. DOI: 10.1016/j.gtc.2013.01.002
4. Pimentel-Nunes P., Libânio D., Marcos-Pinto R. et al. Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy.* 2019; 51(4): 365–88. DOI: 10.1055/a-0859-1883
5. Banks M., Graham D., Jansen M. et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the diagnosis and management of patients at risk of gastric adenocarcinoma. *Gut.* 2019; 68(9): 1545–75. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-318126
6. Gupta S., Li D., El Serag H.B. et al. AGA Clinical practice guidelines on management of gastric intestinal metaplasia. *Gastroenterology.* 2020; 158(3): 693–702. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.12.003
7. Rosania R., Varbanova M., Wex T. et al. Regulation of apoptosis is impaired in atrophic gastritis associated with gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* 2017; 17(1): 84. DOI: 10.1186/s12876-017-0640-7
8. Díaz P., Valenzuela Valderrama M., Bravo J. et al. Helicobacter pylori and gastric cancer: adaptive cellular mechanisms involved in disease progression. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 5. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00005
9. Tsukanov V.V., Butorin N.N., Maady A.S. et al. Helicobacter pylori infection, intestinal metaplasia, and gastric cancer risk in Eastern

Siberia. *Helicobacter.* 2011; 16(2): 107–12. DOI: 10.1111/j.1523-5378.2011.00827.x

10. Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H. et al. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am. J. Surg. Pathol.* 1996; 20(10): 1161–81. DOI: 10.1097/0000478-199610000-00001
11. Xia H.H., Talley N.J. Apoptosis in gastric epithelium induced by Helicobacter pylori infection: implications in gastric carcinogenesis. *Am. J. Gastroenterol.* 2001; 96(1): 16–26. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03447.x
12. Цуканов В.В., Амелчугова О.С., Каспаров Э.В. и др. Показатели апоптоза в слизистой оболочке желудка у пациентов с атрофическим гастритом среди коренных и пришлых жителей Эвенкии. *Терапевтический архив.* 2015; 87(2): 11–14. [Tsukanov V.V., Amel'chugova O.S., Kasparov E.V. et al. Indicators of apoptosis in the gastric mucosa in patients with atrophic gastritis among the indigenous and nonindigenous dwellers of Evenkia. *Therapeutic Archiv.* 2015; 87(2): 11–14. (in Russian)]. DOI: 10.17116/terarkh201587211-14
13. Guarner J., Bartlett J., Seitz R. et al. Cell proliferation and inflammation on biopsy samples with multifocal atrophic gastritis before and 1 year after Helicobacter pylori eradication. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2005; 129(11): 1451–6. DOI: 10.5858/2005-129-1451-CPAIOB
14. Jang T.J., Kim J.R. Proliferation and apoptosis in gastric antral epithelial cells of patients infected with Helicobacter pylori. *J. Gastroenterol.* 2000; 35(4): 265–71. DOI: 10.1007/s005350050344
15. Gao L., Nieters A., Brenner H. Cell proliferation-related genetic polymorphisms and gastric cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Hum. Genet.* 2009; 17(12): 1658–67. DOI: 10.1038/ejhg.2009.102
16. Sheh A., Chaturvedi R., Merrell D.S. et al. Phylogeographic origin of Helicobacter pylori determines host-adaptive responses upon coculture with gastric epithelial cells. *Infect. Immun.* 2013; 81(7): 2468–77. DOI: 10.1128/IAI.01182-12

Поступила / Received: 18.02.2022

Принята к публикации / Accepted: 18.03.2022