



Хронический атрофический гастрит: молекулярный патогенез и терапевтические мишени

Галагудза М.М.^{1,2,3}, Успенский Ю.П.^{2,4}, Фоминых Ю.А.^{1,2,4}, Барышникова Н.В.^{2,4,6}, Зайченко К.В.³, Петленко С.В.⁵

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, (ул. Аккуратова, д. 2, г. Санкт-Петербург, 197341, Россия)

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт аналитического приборостроения Российской академии наук (ул. Ивана Черных, 31–33, лит. А., Санкт-Петербург, 198095, Россия)

⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)

⁵ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства России», (ул. Бехтерева, д. 1, Санкт-Петербург, 192019, Россия)

⁶ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины» (ул. Академика Павлова, 12А, Санкт-Петербург, 197022, Россия)

Для цитирования: Галагудза М.М., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А., Барышникова Н.В., Зайченко К.В., Петленко С.В. Хронический атрофический гастрит: молекулярный патогенез и терапевтические мишени. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2025;(2): 4–14 doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-4-14

✉ Для переписки:

Галагудза

Михаил

Михайлович

galagudza

@almazovcentre.ru

Галагудза Михаил Михайлович, член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, директор Института экспериментальной медицины, заведующий кафедрой патологической физиологии; профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии

Успенский Юрий Павлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии имени профессора В.А. Вальдмана

Фоминых Юлия Александровна, д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней, доцент кафедры

внутренних болезней стоматологического факультета; профессор кафедры факультетской терапии им. В.А. Вальдмана

Барышникова Наталья Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры внутренних болезней стоматологического

факультета; младший научный сотрудник лаборатории медико-социальных проблем педиатрии

Зайченко Кирилл Вадимович, д.т.н., профессор, заведующий лабораторией

Петленко Сергей Викторович, д.м.н., ведущий научный сотрудник

Резюме

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) – одно из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, характеризующееся уменьшением толщины слизистой оболочки желудка, уменьшением числа желудочных желез и умеренным воспалением. Этиология ХАГ связана с неблагоприятным воздействием двух основных факторов – хеликобактерной инфекции и аутоиммунной агрессии. Ведущая инициальная роль в повреждении слизистой оболочки желудка, приводящем в дальнейшем к долговременным последствиям в виде атрофии, принадлежит *H. pylori*. По мере прогрессирования атрофического гастрита в просвете желудка появляются другие бактериальные виды (*Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus anginosus*), которые могут вызывать дополнительное повреждение и/или провоцировать канцерогенез. Повреждение желудочного эпителия сопровождается двумя вариантами ответа – поверхностным и glandулярным. В контексте патогенеза ХАГ большое значение имеет glandулярный ответ, характеризующийся медленным развитием и изменением структуры fundальных желез. Наиболее чувствительными к повреждению являются обкладочные клетки, гибель которых может осуществляться путем апоптоза, аутофагии, пироптоза и ферроптоза. Гибель обкладочных клеток запускает

EDN: SJBUJ



палигеноз – процесс ступенчатого превращения главных клеток в метапластические SPEN-клетки, которые на завершающем этапе вследствие активации mTOR пути приобретают способность к делению, а повторные циклы их де/редифференцировки способствуют накоплению онкогенных мутаций. При продолжающемся воздействии неблагоприятных факторов атрофия слизистой оболочки желудка переходит в следующий этап каскада Корреа – пилорическую метаплазию, затем в кишечную метаплазию и дисплазию. Современные методы исследования, включая секвенирование отдельных клеток, молекулярную визуализацию, использование органоидов позволяют идентифицировать основные молекулярные мишени, ответственные за регенеративные процессы в слизистой оболочке желудка. Стимуляция этих механизмов в ближайшее время может стать основой для патогенетического лечения ХАГ, направленного не только на устранение главных этиологических факторов и прекращение воспаления, но и регенерацию желудочных желез и восстановление секреторной функции.

Ключевые слова: хронический атрофический гастрит, *Helicobacter pylori*, аутоиммунный гастрит, атрофия, пилорическая метаплазия, кишечная метаплазия, репаративная регенерация, палигеноз

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Chronic atrophic gastritis: molecular pathogenesis and therapeutic targets

M.M. Galagudza^{1,2,3}, Yu.P. Uspensky^{2,4}, Yu.A. Fominykh^{1,2,4}, N.V. Baryshnikova^{2,4,6}, K.V. Zaichenko³, S.V. Petlenko⁵

¹ Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, (2, str. Akkuratova, St. Petersburg, 197341, Russia)

² Pavlov First St. Petersburg State Medical University, (6/8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia)

³ Institute for Analytical Instrumentation of the Russian Academy of Sciences, (31–33, Lit. A, Ivana Chernykh str., St. Petersburg, 198095, Russia)

⁴ St. Petersburg State Pediatric Medical University, (2, Litovskaya, St. Petersburg, 194100, Russia)

⁵ Scientific and Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikova, (1, Bekhtereva Str., St. Petersburg, 192019, Russia)

⁶ Institute of Experimental Medicine (12a, Akademika Pavlova Str., St. Petersburg, 197022, Russia)

For citation: Galagudza M.M., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Baryshnikova N.V., Zaichenko K.V., Petlenko S.V. Chronic atrophic gastritis: molecular pathogenesis and therapeutic targets. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2025;(2): 4–14. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-234-2-4-14

✉ **Corresponding author:**

Mikhail M.

Galagudza

galagudza

@almazovcentre.ru

Mikhail M. Galagudza, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director, Head of the Department of Pathology; Professor of the Department of Pathophysiology with a course in clinical pathophysiology; ORCID: 0000–0001–5129–9944

Yury P. Uspenskiy, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Valdman; ORCID: 0000–0001–6434–1267

Yulia A. Fominykh, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Internal Medicine, Faculty of Dentistry; Professor of the Department of Faculty Therapy named after Professor V.A. Waldman; ORCID: 0000–0002–2436–3813
Natalia V. Baryshnikova, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Internal Medicine of the Faculty of Stomatology; Junior Researcher of the Laboratory of Medical and Social Problems of Pediatrics; ORCID: 0000–0001–7429–0336

Kirill V. Zaichenko, Doctor of Science, Professor, Head of Laboratory; ORCID: 0000–0002–2881–4386

Sergey V. Petlenko, Doctor of Science, Leading Researcher; ORCID: 0000–0002–2752–4598

Summary

Chronic atrophic gastritis (CAG) is one of the most common gastrointestinal diseases characterized by decreased thickness of the gastric mucosa, reduced number of gastric glands and moderate inflammation. The etiology of CAG is related to the adverse effects of two major factors, *Helicobacter* infection and autoimmune aggression. The leading initial role in the damage to the gastric mucosa, leading to long-term consequences in the form of atrophy, belongs to *H. pylori*. As atrophic gastritis progresses, other bacterial species (*Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus anginosus*) appear in the gastric lumen and may cause additional damage and/or provoke carcinogenesis. Damage to the gastric epithelium is accompanied by two response patterns, superficial and glandular. In the context of CAG pathogenesis, the glandular response is of great importance, characterized by slow development and changes in the structure of the fundal glands. The most sensitive to damage are the lining cells, the death of which can be carried out by apoptosis, autophagy, pyroptosis and ferroptosis. The death of cladding cells triggers palignosis – the process of stepwise transformation of the main cells into metaplastic SPEN-cells, which at the final stage due to the activation of mTOR pathway acquire the ability to divide, and repeated cycles of their de/redifferentiation contribute to the accumulation of oncogenic mutations. With continued exposure to unfavorable factors, gastric mucosal atrophy progresses to the next stage of the Correa cascade – pyloric metaplasia, then to intestinal metaplasia and dysplasia. Modern research methods, including sequencing of individual cells, molecular imaging, and the use of organoids allow us to identify the main molecular targets responsible for regenerative processes in the gastric mucosa.

Stimulation of these mechanisms in the nearest future may become the basis for pathogenetic treatment of CAG, aimed not only at elimination of the main etiologic factors and cessation of inflammation, but also at regeneration of gastric glands and restoration of secretory function.

Keywords: chronic atrophic gastritis, *Helicobacter pylori*, autoimmune gastritis, atrophy, pyloric metaplasia, intestinal metaplasia, reparative regeneration, paligenosis

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Хронический атрофический гастрит (ХАГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний желудочно-кишечного тракта и характеризуется уменьшением толщины слизистой оболочки желудка, уменьшением числа желудочных желез и умеренно выраженным воспалением [1]. Диагноз ХАГ базируется на данных морфологического исследования биоптатов слизистой оболочки желудка. К наиболее частым клиническим проявлениям относятся снижение аппетита, боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диспептические явления и потеря массы тела [2]. ХАГ представляет собой одну из стадий каскада Корреа и, таким образом, относится к преднеопластическим состояниям, ассоциированным с увеличением риска развития рака желудка. Известно, что частота развития рака желудка у пациентов с ХАГ составляет 0,1–0,2% в год, тогда как частота развития всех неопластических процессов в желудке достигает 1% в год [3]. Этиология ХАГ связана с неблагоприятным воздействием двух основных факторов – хеликобактерной инфекции и аутоиммунной агрессии. Хотя оба указанных этиологических варианта объединены диагнозом ХАГ, механизмы их развития, локализация поражения и его последствия существенно отличаются, что нашло отражение в современных

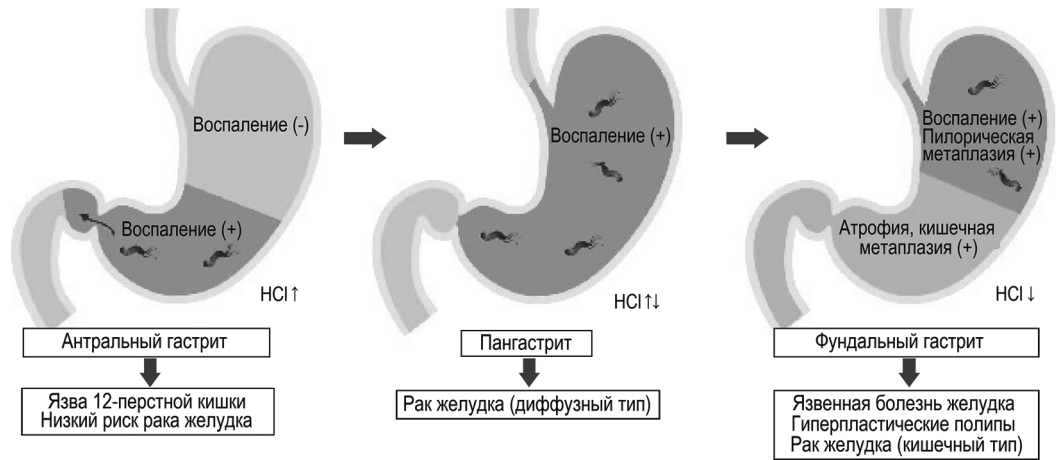
классификационных схемах гастрита, предусматривающих наличие атрофического аутоиммунного гастрита (тип А) и мультифокального атрофического гастрита, ассоциированного с инфекцией *H. pylori* (тип АВ). Дополнительные факторы риска, способствующие возникновению преимущественно мультифокального ХАГ, включают желчный рефлюкс, воздействие химических канцерогенов, особенно N-нитрозосоединений, повышенное употребление поваренной соли и алкоголя, а также хронический стресс [4]. В последние годы в экспериментальных и клинических исследованиях расшифрованы тонкие молекулярные механизмы формирования атрофии желудочных желез при ХАГ, включающие запуск различных вариантов программируемой клеточной гибели, активацию внутриклеточных сигнальных путей и изменение функции стволовых клеток желудка. Прогрессирование обозначенных изменений в отсутствие лечения приводит к переходу ХАГ в следующую стадию каскада Корреа – пилорическую метаплазию [5]. Тем не менее, в условиях хронического воспаления очень важное значение имеет репаративный ответ желудочных желез на повреждение, направленная стимуляция которого служит основой для современной патогенетической терапии ХАГ.

Механизмы повреждения слизистой оболочки желудка

Ведущая инициальная роль в повреждении слизистой оболочки желудка, приводящем в дальнейшем к долговременным последствиям в виде атрофии, принадлежит *H. pylori* [6]. В настоящее время описаны 24 фактора вирулентности хеликобактера, которые включают классические экзотоксины, ферменты, антигены, элементы клеточной стенки и внешней мембраны [7]. Среди этих факторов наибольшее значение с точки зрения повреждения эпителиоцитов слизистой оболочки желудка и развития ХАГ имеют вакуолизирующий цитотоксин А (VacA), цитотоксин CagA и белок, активирующий нейтрофилы (HP-NAP). Движение жгутиков обеспечивает проникновение бактерии через слой слизи. Прикрепление *H. pylori* к апикальной мембране эпителиоцитов обеспечивается адгезинами (BabA, SabA, OipAP) [8]. Непосредственно после адгезии бактерия вводит в эпителиоцит экзотоксин CagA с помощью секреторной системы IV типа и высвобождает другие факторы вирулентности, в частности, HP-NAP и Vac A. VacA разрушает плотные контакты между эпителиоцитами и приводит

к формированию к ним крупных вакуолей [9]. HP-NAP проникает через эпителиальный барьер и стимулирует эмиграцию нейтрофилов и моноцитов. CagA вызывает изменения цитоскелета эпителиоцитов с формированием своеобразных выростов или «пьедесталов», облегчающих контакт новых бактерий с эпителиоцитами. Кроме того, CagA усиливает транскрипцию генов, кодирующих провоспалительные цитокины и хемокины, в частности, интерлейкин (ИЛ)-8 [10]. Последние стимулируют эмиграцию и хемотаксис лейкоцитов из сосудистого русла с инфильтрацией слизистой оболочки и развитием хронического воспаления. Активные формы кислорода и протеазы лейкоцитов повреждают эпителий, что приводит к прогрессированию дефекта эпителиального слоя. В поступающих в слизистую оболочку моноцитах под действием факторов вирулентности *H. pylori* происходит активация ядерного транскрипционного фактора κ B, а также MAPK и Notch сигнальных путей, что приводит к их поляризации в направлении провоспалительных макрофагов M1 [11]. В биоптатах

Рисунок 1. Динамика локализации активного воспаления, секреторной функции желудка и канцерогенных последствий при хроническом гастрите, вызванном *H. pylori*.



слизистой оболочки пациентов с хеликобактерным гастритом доминирует популяция М1 макрофагов, продуцирующих такие провоспалительные цитокины, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α) и др. [12].

Хорошо известно, что воспаление слизистой оболочки желудка при гастрите, вызванном *H. pylori*, в большинстве случаев характеризуется определенной динамикой локализации и проявлений. На более ранних стадиях клинически манифестной хеликобактерной инфекции возникает поражение антрального отдела желудка, сопровождающееся гиперпродукцией соляной кислоты и развитием кислотозависимых заболеваний [13]. Антральный поверхностный гастрит не сопровождается увеличением риска развития рака желудка [14]. Следующая стадия связана с колонизацией бактериями тела и дна желудка (пангастрит). При этом увеличивается риск развития рака желудка диффузного типа [15]. Наконец, финальная стадия хеликобактерной инфекции характеризуется сохраняющимися признаками активного воспаления в сочетании с пилорической метаплазией в теле и дне желудка (фундальный гастрит), тогда как в антральном отделе доминируют атрофия и кишечная метаплазия, что влечет за собой увеличение вероятности развития аденокарциномы желудка кишечного типа (рис. 1).

Слизистая оболочка желудка может демонстрировать два варианта репаративного ответа на повреждение разной этиологии и разной глубины, а именно, поверхностный и glandулярный ответы

(табл. 1) [16]. Основные изменения при обоих репаративных ответах, которые могут встречаться одновременно в одном желудке, происходят на уровне желудочных желез. Обращенная в просвет желудка поверхность желудочных ямок покрыта однослойным столбчатым эпителием, вырабатывающим вязкую слизь, которая образует барьер, защищающий клетки от внешних (алкоголь, некоторые лекарственные средства) и внутренних (соляная кислота, пепсин, желчные кислоты) повреждающих факторов. При повреждении фовеолярных клеток могут формироваться эрозии и язвы, нередко с повреждением сосудов и кровотечением. Это немедленно запускает восстановление как за счет деления самих фовеолярных клеток, так и за счет активации деления стволовых клеток перешейка и их «подъема» вверх. Glandулярный ответ возникает более медленно в ответ на повреждение и гибель обкладочных клеток при мультифокальном атрофическом гастрите или аутоиммунном гастрите. При этом происходит трансформация главных клеток в метапластические SPEM (метаплазия, экспрессирующая спазмолитический полипептид) клетки, которые приобретают способность к делению. Главным проявлением glandулярного ответа является пилорическая метаплазия, при которой железы тела желудка становятся морфологически сходными с пилорическими железами. Пилорическая метаплазия может завершаться восстановлением структуры желез либо переходить в кишечную метаплазию, которая трансформируется в дисплазию и рак.

Таблица 1. Сравнительная характеристика поверхностного и glandулярного ответов слизистой оболочки желудка на повреждение.

	Поверхностный ответ	Glandулярный ответ
Причины	• Гиперсекреция соляной кислоты • Пепсин • Желчные кислоты • Алкоголь • Механическое повреждение (назогастральный зонд)	<i>H. pylori</i> Язвенная болезнь Аутоиммунный гастрит
Стимул	Повреждение поверхностных слизистых клеток	Повреждение (гибель) обкладочных клеток
Проявление	Фовеолярная гиперплазия	Пилорическая метаплазия (SPEM)
Локализация	В любой части желудка	В теле желудка
Скорость формирования	Более быстро (~ 3 дня)	Медленно (недели)
Канцерогенный потенциал	Низкий	Значительный

Механизмы атрофии желудочных желез и метаплазии

Атрофия фундальных желез характерна для аутоиммунного гастрита (АИГ), представляющего собой второй важнейший патогенетический вариант ХАГ [17]. При АИГ существуют два аутоантигена, уникальных для обкладочных клеток [18]. Наиболее важный аутоантиген – это альфа- и бета-субъединицы протонной помпы, экспрессирующиеся на люминальной мембране обкладочных клеток. В роли второго органоспецифического аутоантигена выступает внутренний фактор (фактор Касла). Против обоих аутоантигенов выявляются аутоантитела IgG, которые, согласно современным представлениям, не играют важной патогенетической роли в повреждении обкладочных клеток. Аутоантитела образуются в результате Т-клеточно-зависимой активации В-клеток через «CD40 лиганд – CD40 рецептор». Важнейшая роль в повреждении принадлежит Т-клеткам. Сначала происходит aberrантная презентация аутоантигена и формируется пул аутореактивных Т-хелперов 1 и 17, несущих соответствующий Т-клеточный рецептор. Эти клетки продуцируют набор цитокинов – интерферон- γ , ИЛ-12, –23, –21, –17A, фактор некроза опухолей- α , что стимулирует созревание CD8⁺ цитотоксических Т-клеток, запускающих апоптоз обкладочных клеток при распознавании Т-клеточным рецептором аутоантигена. В последние годы в иммунопатогенезе АИГ выявлена важная роль тимусного стромального лимфопоэтина – противовоспалительного фактора, продуцируемый эпителиоцитами и тормозящего формирование аутореактивных Т-хелперов в норме [19]. Последствия повреждения обкладочных клеток при АИГ включают атрофию желез тела желудка, фиброз, ахлоргидрию и анемию (железодефицитную и B12-дефицитную). Кроме того, компенсаторное увеличение гастрина запускает гиперплазию энтерохромаффиноподобных клеток, а в последующем увеличивается риск нейроэндокринных опухолей, в частности, карциноида [20].

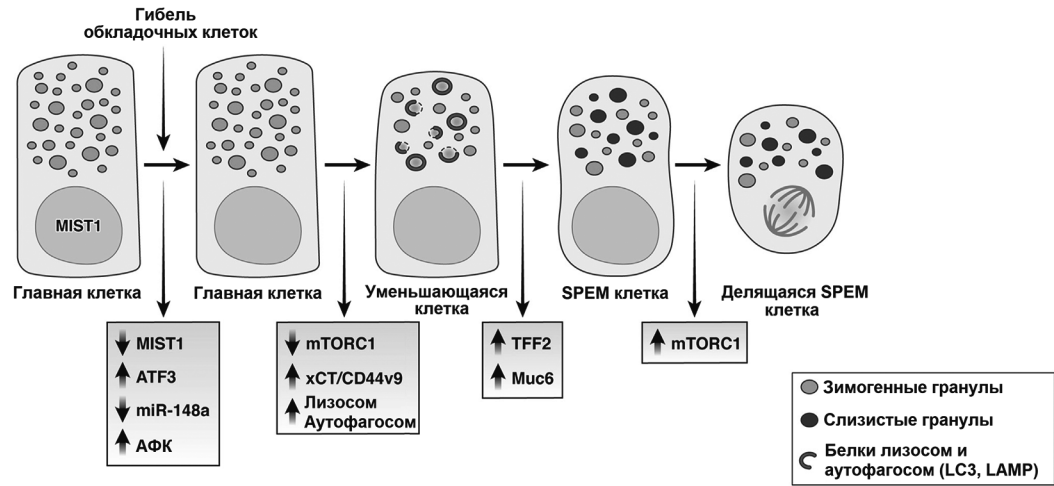
Традиционно в роли важнейшего пути гибели клеток желудочных желез при ХАГ рассматривался апоптоз. При этом динамика апоптоза клеток желудочного эпителия является более сложной и зависит от стадии заболевания. Так, на более ранних стадиях процесса происходит усиление апоптоза под действием факторов вирулентности *H. pylori*. Известно, что цитотоксин VacA способен напрямую активировать митохондриальный путь запуска апоптоза за счет оксидативного стресса и повреждения ДНК [21]. В этой стадии апоптоз направлен на элиминацию инфицированных клеток и предотвращение дальнейшей колонизации эпителия. С другой стороны, по мере прогрессирования хеликобактерной инфекции происходит подавление апоптоза, которое может иметь важное значение с точки зрения сохранения жизнеспособности клеток, подвергшихся опухолевой трансформации [22]. В настоящее время установлено, что в основе развития атрофии лежит дисбаланс между процессами деления клеток и их программируемой гибели, причем в патогенезе ХАГ задействованы такие варианты клеточной гибели, как аутофагия [23], пироптоз [24] и ферроптоз [25]. При макроаутофагии происходит удаление поврежденных органелл и неиспользованных белков.

Причиной запуска аутофагической гибели могут являться различные варианты обратимого повреждения клетки. Аутофагия подавляет развитие опухолей, но при некоторых видах рака эффективность аутофагии зависит от стадии заболевания и онкогенных мутаций. Иногда аутофагия, напротив, поддерживает неконтролируемый рост клеток и, как следствие, повышенную метаболическую активность.

Один из центральных этапов каскада Корреа – формирование пилорической метаплазии желез тела желудка. Наибольший интерес представляет вопрос о том, как *H. pylori* и хроническое воспаление вызывают пилорическую метаплазию? Существует представление о том, что *H. pylori*, исходно персистирующий в пилорической части желудка, стимулирует превращение слизистой оболочки в теле желудка в пилорический тип, чтобы обеспечить себе более благоприятные условия существования. Результаты экспериментов проливают свет на молекулярные механизмы пилорической (или правильнее, псевдопилорической) метаплазии [26]. Из поврежденного эпителия высвобождаются повреждение-ассоциированные паттерны или алармины, в частности, ИЛ-33 и ИЛ-25, которые стимулируют образование в лимфоцитах врожденного иммунитета 2 типа ИЛ-13 [27]. Именно ИЛ-13 стимулирует после гибели обкладочных клеток трансформацию главных клеток в метапластические клетки SPEM-клетки, занимающие основание желез в теле желудка и экспрессирующие такие специфические клеточные маркеры, как Musc6, фактор трилистника 2, аквапорин 5 и др. [28]. Параллельно возникает дисфункция шейчных стволовых клеток антральных желез, в ходе которой усиливается их пролиферация с последующей дифференцировкой в фовеолярные клетки и выходом на поверхность желудочных ямок [29]. При этом блокируется «спуск» делящихся клеток шейной зоны с их дифференцировкой в обкладочные клетки, что в сочетании с рассмотренными выше механизмами усиления гибели обкладочных клеток влечет за собой полное истощение их пула. Важно подчеркнуть, что генетическая абляция обкладочных клеток у мышей сама по себе не вызывает формирование SPEM-клеток и развитие пилорической метаплазии [30]. По-видимому, для формирования пилорической метаплазии требуется дополнительное повреждение других клеток желудочных желез либо активация иммунных и мезенхимных клеток изменения.

Для обозначения ступенчатого процесса превращения главных клеток в SPEM-клетки предложен термин палигеноз (рис. 2) [31]. Палигеноз запускается после гибели обкладочных клеток, в результате чего в главных клетках активируются сигнальные пути, приводящие к усилению оксидативного повреждения, а также к сборке лизосомального и аутофагосомального аппарата [32]. Клетки уменьшаются в размерах, происходит лизис зимогенных гранул, содержащих пепсиноген, и в них начинается экспрессия муцинов и фактора трилистника 2, собственных SPEM-клеткам. Усиление экспрессии mTORC1 стимулирует возврат этих клеток в клеточных цикл и их пролиферацию.

Рисунок 2.
Палигенез главных
клеток – ступенча-
тое превращение
в метаплатиче-
ские SPEM клетки.



Онкогенные последствия при атрофическом гастрите

Последовательность предраковых изменений в слизистой оболочке желудка хорошо известна благодаря основополагающей концепции, исходно предложенной П. Корреа в 1975 г. и носящей его имя [33]. Интеграция ключевой роли *H. pylori* в каскад Корреа в 1988 г. привела к формированию его современной версии, включающей такие стадии, как поверхностный неатрофический хеликобактерный гастрит, ХАГ, пилорическая метаплазия, кишечная метаплазия, дисплазия и аденокарцинома желудка (рис. 3).

Связь хронического воспаления и опухолевого роста была впервые отмечена Р. Вирховым в середине 19 в. [34] Механизмы стимуляции канцерогенной трансформации клеток слизистой оболочки желудка при ХАГ можно условно разделить на неспецифические, т.е. присущие любому хроническому воспалению независимо от его этиологии, и специфические, – связанные с воздействием факторов вирулентности *H. pylori* на клеточные сигнальные пути, регулирующие пролиферацию, дифференцировку, программируемую клеточную

гибель и др. Неспецифические механизмы включают три основных аспекта:

1. хроническое воспаление сопровождается выраженной инфильтрацией ткани мононуклеарными лейкоцитами, которые интенсивно генерируют активные формы кислорода, повреждающие ДНК и могущие вызывать активацию клеточных протоонкогенов;
2. усиленная продукция в очаге хронического воспаления провоспалительных цитокинов, факторов роста и хемокинов может способствовать канцерогенезу в стадии промоции после приобретения ключевой мутации;
3. при некоторых формах хронического воспаления происходит увеличение пула стволовых клеток, которые особенно чувствительны к онкогенной трансформации.

Специфические сигнальные пути, которые *H. pylori* активирует в желудочных SPEM-клетках, трансформируя их фенотип в фенотип стволовых клеток, т.е. делая их способными к самообновлению

Рисунок 3.
Каскад Корреа, его
стадии и соответствующие
сигнальные пути,
активированные
в эпителиальных
клетках, а также
маркеры стволовых
клеток.

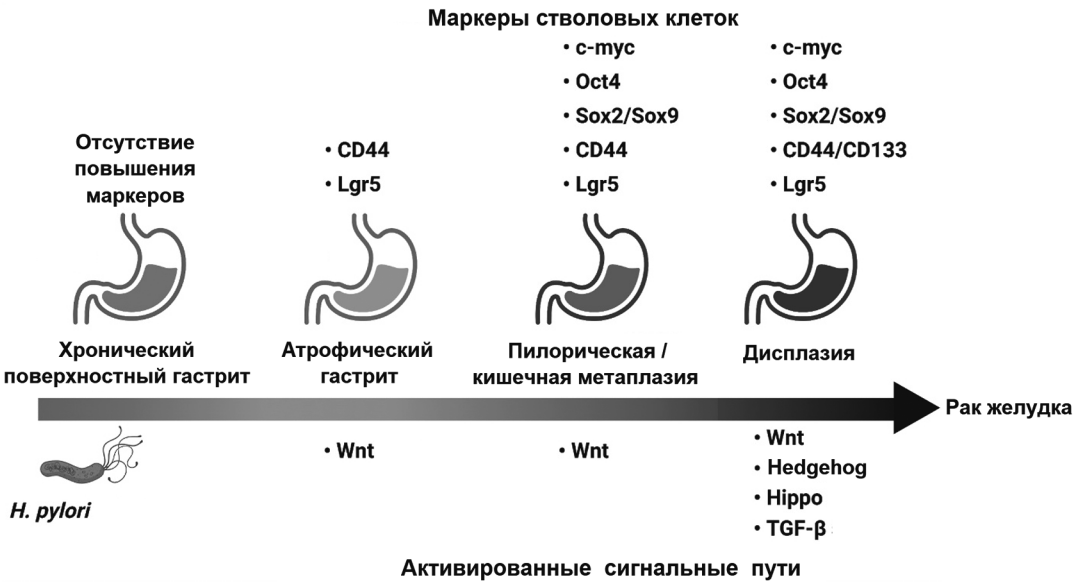


Рисунок 4. Модуляция активности внутриклеточных сигнальных путей, влияющих на пролиферацию, под действием *H. pylori*.

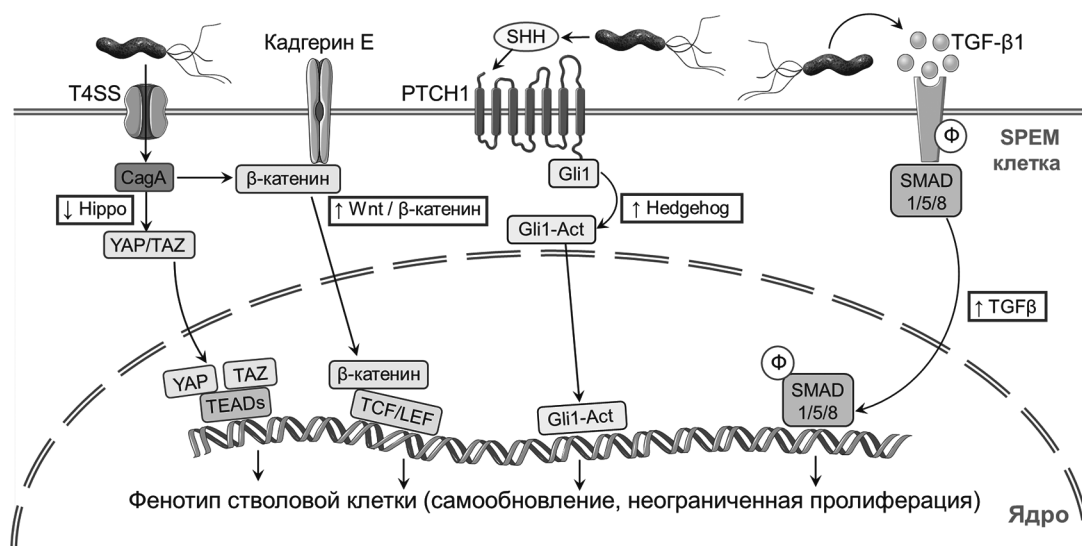
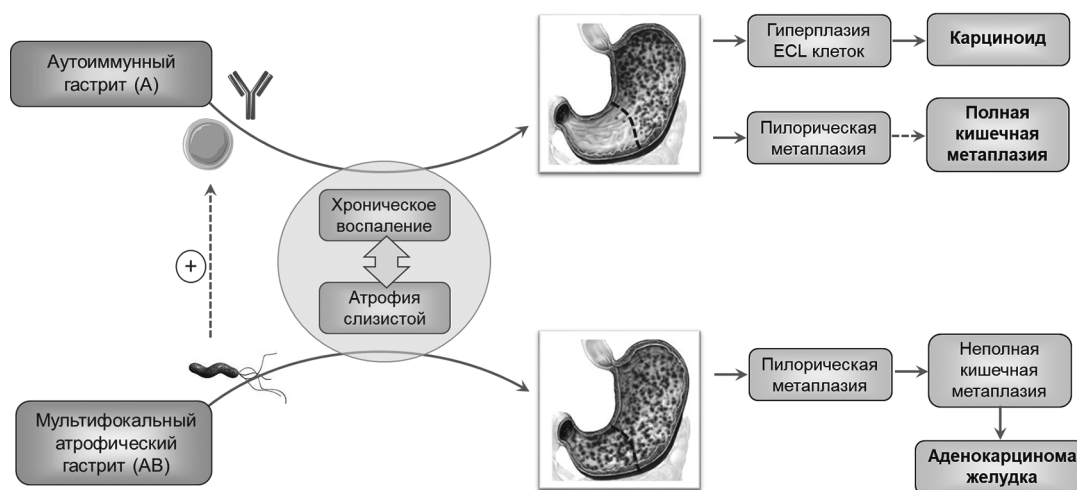


Рисунок 5. Онкогенные последствия аутоиммунного и мультифокального атрофического гастрита.



и неограниченной пролиферации, представлены на рис. 4 [35]. Так, цитотоксин CagA подавляет путь антипролиферативный сигнальный путь Hippo/YAP/TAZ и активирует онкогенный Wnt/ β -катениновый путь [36]. Кроме того, хеликобактер усиливает продукцию хеджог белка и стимулирует этот пролиферативный сигнальный путь [37]. Наконец, имеются данные об активации сигнальных путей Notch и TGF- β 1/SMAD1/5/8 [38].

Долгое время *H. pylori* рассматривался в качестве единственного представителя микробиоты желудка, обладающего высокой канцерогенной активностью. В последнее время показано, что по мере прогрессирования ХАГ происходит увеличение значения pH в просвете желудка, что способствует появлению в желудке других микроорганизмов с канцерогенным потенциалом [39]. К ним в настоящее время относят такие виды, как *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus anginosus* и *Prevotella melaninogenica* [40].

Один из ключевых вопросов в контексте механизмов возникновения рака желудка при ХАГ – это канцерогенные последствия атрофии при АИГ и мультифокальным хеликобактерным гастрите. В обоих случаях речь идет о сочетании

хронического воспаления и атрофии, однако исходы этих двух заболеваний с точки зрения канцерогенеза существенно отличаются (рис. 5). Последние данные говорят о том, что у больных с АИГ при отсутствии хеликобактерной инфекции риск аденокарциномы желудка не увеличен. При этом при АИГ увеличен риск нейроэндокринных опухолей желудка. Наиболее логичное объяснение этого феномена заключается в том, что результатом повреждения обкладочных клеток при АИГ является гипохлоргидрия, при которой происходит повышение pH в просвете желудка. Снижение кислотности стимулирует выработку гастрина G-клетками в пилорическом отделе, а гастрин действует в т.ч. на нейроэндокринные клетки, стимулируя их гиперплазию [41]. В настоящее время эта гипотеза является основной, но она поддерживается не всеми экспертами. В свою очередь, гистогенетическое объяснение повышенного риска развития рака желудка при мультифокальном атрофическом гастрите заключается в том, что пилорическая метаплазия в этом случае чаще переходит в высококанцерогенную неполную кишечную метаплазию, а при АИГ процесс завершается пилорической метаплазией и полной кишечной метаплазией [42].

Регенерация слизистой оболочки желудка и пути ее стимуляции

Репаративная регенерация возникает в случае значимого повреждения тканей, когда под действием экзогенных или эндогенных факторов часть клеток ткани или органа подвергается гибели. Замещение возникающего дефекта и восполнение дифференцированного клеточного пула возможно посредством двух процессов – пролиферации и дифференцировки резидентных стволовых клеток либо дедифференцировки зрелых клеток с приобретением ими способности к делению. Традиционно в процессе репаративной регенерации гораздо большее внимание уделяется стволовым клеткам. Действительно, репаративная регенерация быстро обновляющихся тканей (клетки крови, эпителий кишки и эпидермис) обеспечивается активацией резидентных стволовых клеток [43]. При этом многие ткани также обладают способностью к репаративной регенерации как за счет гипертрофии сохранившихся клеток, так и путем появления новых дифференцированных клеток, но резидентные стволовые клетки в них не идентифицированы. Примерами являются экзокринная часть поджелудочной железы, паренхима печени и почки [44]. В поджелудочной железе при повреждении описан процесс ацинарно-протоковой метаплазии, в ходе которого клетки ацинусов приобретают маркеры клеток выстилки протоков и приобретают способность к делению [45]. В настоящее время ведется дискуссия о том, в каких случаях ацинарно-протоковая метаплазия может рассматриваться как предраковое состояние, а в каких – являться вариантом регенеративной реакции ткани, лишенной резидентных стволовых клеток [46]. Примечательно, что, согласно современным данным, железы тела желудка занимают уникальное положение в систематике тканей по механизму репаративной регенерации, сочетая в себе два указанных выше механизма, а именно:

1. репопуляция фовеолярных обкладочных клеток после их повреждения осуществляется за счет активации, асимметричного деления и дифференцировки шеечных стволовых клеток [16];
2. репопуляция главных клеток, располагающихся в основании фундальных желез, происходит за счет палигеноза самих главных клеток, подвергающихся трансформации в дедифференцированные клетки, которые после повторной активации mTORC1 пути приобретают способность к делению [47].

Фовеолярные клетки в норме обновляются каждые 6–10 дней, париетальные клетки – каждые 50 дней, а главные – каждые 180 дней [48]. Источник формирования фовеолярных и обкладочных клеток – это шеечные стволовые клетки, а главные клетки репопулируют себя сами, потенциально путем палигеноза, т.е. возврата дифференцированной неделящейся клетки к частично дедифференцированному состоянию, в котором она вступает в клеточный цикл [49].

Исследователи давно интересуют фундаментальный вопрос о том, являются ли атрофические и метапластические изменения в слизистой

оболочке желудка потенциально обратимыми, и в какой момент наступает «точка невозврата» [50]. Существует единое мнение, что необходимым условием для обратного развития атрофии при ХАГ является полная эрадикация *H. pylori*. Своевременная эрадикация приводит к улучшению эндоскопической и морфологической картины ХАГ, хотя эти эффекты зависят степени исходной атрофии, от локализации (антральный vs. фундальный отдел) и сроков наблюдения [51]. Устранение важнейшего этиологического фактора ХАГ играет ключевую роль в обеспечении ремиссии и улучшения клинической симптоматики. Не менее важное значение имеет постэрадикационная фармакотерапия ХАГ, которая в настоящее время базируется на применении препаратов двух групп – гастропротекторов и стимуляторов регенерации. Группа гастропротекторов, включающая такие лекарственные средства, как сукральфат, ребамипид и препараты висмута, обеспечивает надежную защиту слизистой оболочки желудка от повреждающего действия кислотно-пептической агрессии. При этом стимуляция регенерации утраченных или метаплазированных желез желудка долгое время представляла собой недостижимую цель в лечении ХАГ. Существенный прогресс в этой области был достигнут в результате появления пептидного лекарственного препарата Регастим Гастро на основе альфа-глутамил-триптофана [52]. На сегодняшний день Регастим Гастро является единственным применяемым в гастроэнтерологии препаратом, относящимся к фармако-терапевтической группе стимуляторов репарации тканей. Механизм действия Регастима Гастро связан со стимуляцией метаболитных глутаматных рецепторов 1 и 3 типов, экспрессирующихся на мембране клеток желудочных желез [53]. Стимуляция рецепторов приводит к запуску внутриклеточных сигнальных каскадов, включающих киназу, регулируемую внеклеточными сигналами (ERK) и протеинкиназу B (Akt) [54]. Суммарно эффект стимуляции направлен на предотвращение гибели клеток желез, усиление синтеза в них белка и поддержание специфических функций – биогенеза и секреции зимогенных гранул в главных клетках, а также секреции соляной кислоты и внутреннего фактора в обкладочных клетках. В качестве одного из механизмов рассматривается физиологическая стимуляция деления и дифференцировки шеечных стволовых клеток желудочных желез, что может способствовать репопуляции уменьшенного пула фовеолярных и обкладочных клеток. Клинические данные свидетельствуют о том, что назначение Регастима Гастро в дозе 3 г дважды в сутки в течение 28 дней после завершения трехкомпонентной эрадикационной терапии ХАГ сопровождается значимым увеличением количества желез в 1 мм² слизистой желудка [55]. В результате стимуляции регенеративных процессов были также отмечены такие вторичные положительные эффекты, как усиление кислотообразующей и пепсинообразующей функции желудка при их исходном снижении. Поскольку ХАГ сопровождается резидуальным

воспалительным ответом, наиболее активным в теле и дне желудка, значимой патогенетической мишенью его лечения является уменьшение воспалительной инфильтрации слизистой оболочки. Регастим Гастро обладает морфологически верифицированным значимым противовоспалительным действием, которое сопровождается уменьшением выраженности лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки; в частности, после курса лечения препаратом происходило значимое снижение числа лимфоцитов, нейтрофилов, эозинофилов

и макрофагов на 1 мм², причем эти благоприятные эффекты Регастима Гастро имели место и у пациентов, осуществлявших бесконтрольный прием нестероидных противовоспалительных средств [56]. Таким образом, направленная стимуляция регенерации в сочетании с подавлением воспаления позволяют добиться максимального восстановления функционального состояния железистого аппарата желудка и одновременно снизить риск развития онкогенной трансформации, повышающийся по мере нарастания степени атрофии.

Заключение

Благодаря применению современных технологий, таких как РНК-секвенирование отдельных клеток и изучение межклеточных взаимодействий в составе трехмерных органоидов, в последние годы расшифрованы новые молекулярные механизмы формирования атрофии при ХАГ, а также уточнена активная роль *H. pylori* в регуляции процессов атрофии и метаплазии. Становится очевидным, что по мере прогрессирования атрофического гастрита и сопряженной с этим процессом желудочной гипосекреции в просвете желудка появляются другие бактериальные виды, которые также могут вызывать дополнительное повреждение и/или провоцировать канцерогенез. Выявлены пути программируемой клеточной гибели, способствующие утрате обкладочных клеток при мультифокальном атрофическом гастрите и аутоиммунном гастрите. Показано, что именно истощение пула обкладочных клеток предшествует процессу метапластической трансформации главных клеток в СПЕМ-клетки. Обнаружены сигнальные каскады, ответственные за осуществление палигеноза главных клеток,

играющего неоднозначную роль в процессах самообновления, репаративной регенерации и канцерогенеза. Повторное вступление метапластических клеток в клеточный цикл способствует накоплению онкогенных мутаций в их ядерной ДНК, в результате чего подобная клетка может становиться родоначальницей опухолевого клона. На роль опухолевых стволовых клеток при раке желудка могут также претендовать трансформированные резидентные шеечные стволовые клетки. Крупные эпидемиологические исследования позволили установить, что канцерогенные последствия мультифокального атрофического гастрита и аутоиммунного гастрита являются неодинаковыми, причем риск развития рака желудка кишечного типа существенно выше только при мультифокальном атрофическом гастрите. Дальнейшее углубление понимания сложных процессов самообновления и репаративной регенерации слизистой оболочки желудка позволяет обнаружить молекулярные мишени для эффективного управления процессом восстановления поврежденных желудочных желез.

Источник финансирования:

Государственное задание № 075–00444–25–00 «Теоретические и экспериментальные исследования по созданию приборов и интеллектуальных информационных систем ранней диагностики рака и других новообразований с использованием технологий радиопhotоники, а также патологий сердца и головного мозга на базе инструментальной электрофизиологии сверхвысокого разрешения» (FFZM-2025–0005).

Funding source:

State assignment No. 075–00444–25–00 “Theoretical and experimental research on the creation of devices and intelligent information systems for the early diagnosis of cancer and other neoplasms using radiophotonics technologies, as well as pathologies of the heart and brain based on instrumental electrophysiology of ultra-high resolution” (FFZM-2025–0005).

Литература | References

1. Drapkina O.M., Kashin S.V., Kuvaev R.O. et al. Modern algorithm of diagnostics and management of patients with chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia of the stomach. *Russian Journal of Preventive Medicine*. 2023;26(1):7–10. (In Russ.) doi: 10.17116/profmed2023260117.
Драпкина О.М., Кашин С.В., Куваев Р.О. и др. Современный алгоритм диагностики и ведения пациентов с хроническим атрофическим гастритом и кишечной метаплазией желудка. *Профилактическая медицина*. 2023;26(1):7–10. doi: 10.17116/profmed2023260117.
2. Yin Y., Liang H., Wei N., Zheng Z. Prevalence of chronic atrophic gastritis worldwide from 2010 to 2020: an updated systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*. 2022;11(12):3697–3703. doi: 10.21037/apm-21-1464.
3. Vannella L., Lahner E., Osborn J. et al. Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010;31(9):1042–1050. doi: 10.1111/j.1365-2036.2010.04268.x.
4. Kuang W., Xu J., Xu F. et al. Current study of pathogenetic mechanisms and therapeutics of chronic atrophic gastritis: a comprehensive review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2024;12: 1513426. doi: 10.3389/fcell.2024.1513426.

5. Duan Y., Xu Y., Dou Y., Xu D. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives. *Journal of Hematology & Oncology*. 2025;18: 10. doi: 10.1186/s13045-024-01654-2.
6. Sharndama H.C., Mba I.E. *Helicobacter pylori*: an up-to-date overview on the virulence and pathogenesis mechanisms. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2022;53(1):33–50. doi: 10.1007/s42770-021-00675-0.
7. Baj J., Forma A., Sitarz M. et al. *Helicobacter pylori* Virulence Factors-Mechanisms of Bacterial Pathogenicity in the Gastric Microenvironment. *Cells*. 2020;10(1): 27. doi: 10.3390/cells10010027.
8. Nishioka M., Takeuchi H., Con S.A. et al. The mechanical binding strengths of *Helicobacter pylori* BabA and SabA adhesins using an adhesion binding assay-ELISA, and its clinical relevance in Japan. *Microbiology and Immunology*. 2010;54(8):442–451. doi: 10.1111/j.1348-0421.2010.00237.x.
9. Montecucco C., Rappuoli R. Living dangerously: how *Helicobacter pylori* survives in the human stomach. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2001;2(6):457–466. doi: 10.1038/35073084.
10. Wang H., Zhao M., Shi F. et al. A review of signal pathway induced by virulent protein CagA of *Helicobacter pylori*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2023;13: 1062803. doi: 10.3389/fcimb.2023.1062803.
11. Tang L., Tang B., Lei Y. et al. *Helicobacter pylori*-Induced Heparanase Promotes *H. pylori* Colonization and Gastritis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12: 675747. doi: 10.3389/fimmu.2021.675747.
12. Wei Y.F., Xie S.A., Zhang S.T. Current research on the interaction between *Helicobacter pylori* and macrophages. *Molecular Biology Reports*. 2024;51(1): 497. doi: 10.1007/s11033-024-09395-8.
13. El-Zimaity H.M. Gastric atrophy, diagnosing and staging. *World Journal of Gastroenterology*. 2006;12(36):5757–5762. doi: 10.3748/wjg.v12.i36.5757.
14. Jiang Y., Meng F., Liu Y. et al. Does *Helicobacter pylori* infection affect the structure of bacteria in the gastric mucosa and fluid in patients with chronic antral gastritis? *The Journal of General and Applied Microbiology*. 2021;67(5):179–185. doi: 10.2323/jgam.2020.08.005.
15. Kato M., Asaka M. Recent knowledge of the relationship between *Helicobacter pylori* and gastric cancer and recent progress of gastroendoscopic diagnosis and treatment for gastric cancer. *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2010;40(9):828–837. doi: 10.1093/jjco/hyq119.
16. Sáenz J.B., Mills J.C. Acid and the basis for cellular plasticity and reprogramming in gastric repair and cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2018;15(5):257–273. doi: 10.1038/nrgastro.2018.5.
17. Kiryukhin A.P., Tertychnyy A.S., Pavlov P.V. et al. Autoimmune Gastritis: Focus on Endoscopic and Morphological Characteristics. *Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2024;34(1):58–69. (In Russ.) doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69.
- Кирюхин А.П., Тертычный А.С., Павлов П.В. и др. Аутоиммунный гастрит: в фокусе эндоскопические и морфологические характеристики. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(1):58–69. doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-1-58-69.
18. Lenti M.V., Ruge M., Lahner E. et al. Autoimmune gastritis. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1): 56. doi: 10.1038/s41572-020-0187-8.
19. Lenti M.V., Facciotti F., Miceli E. et al. Mucosal Overexpression of Thymic Stromal Lymphopoietin and Proinflammatory Cytokines in Patients with Autoimmune Atrophic Gastritis. *Clinical and Translational Gastroenterology*. 2022;13(7): e00510. doi: 10.14309/ctg.0000000000000510.
20. Massironi S., Gallo C., Elvevi A. et al. Incidence and prevalence of gastric neuroendocrine tumors in patients with chronic atrophic autoimmune gastritis. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2023;15(8):1451–1460. doi: 10.4251/wjgo.v15.i8.1451.
21. Oldani A., Cormont M., Hofman V. et al. *Helicobacter pylori* counteracts the apoptotic action of its VacA toxin by injecting the CagA protein into gastric epithelial cells. *PLOS Pathogens*. 2009;5(10): e1000603. doi: 10.1371/journal.ppat.1000603.
22. Gonciarz W., Krupa A., Hinc K. et al. The effect of *Helicobacter pylori* infection and different *H. pylori* components on the proliferation and apoptosis of gastric epithelial cells and fibroblasts. *PLoS One*. 2019;14(8): e0220636. doi: 10.1371/journal.pone.0220636.
23. Chang W., Bai J., Tian S. et al. Autophagy protects gastric mucosal epithelial cells from ethanol-induced oxidative damage via mTOR signaling pathway. *Experimental Biology and Medicine*. 2017;242(10):1025–1033. doi: 10.1177/1535370216686221.
24. Zhang X., Li C., Chen D. et al. *H. pylori* CagA activates the NLRP3 inflammasome to promote gastric cancer cell migration and invasion. *Inflammation Research*. 2022;71(1):141–155. doi: 10.1007/s00011-021-01522-6.
25. Liu D., Peng J., Xie J., Xie Y. Comprehensive analysis of the function of helicobacter-associated ferroptosis gene YWHAЕ in gastric cancer through multi-omics integration, molecular docking, and machine learning. *Apoptosis*. 2024;29(3–4):439–456. doi: 10.1007/s10495-023-01916-3.
26. Goldenring J.R. Pyloric metaplasia, pseudopyloric metaplasia, ulcer-associated cell lineage and spasmodic polypeptide-expressing metaplasia: reparative lineages in the gastrointestinal mucosa. *The Journal of Pathology*. 2018;245(2):132–137. doi: 10.1002/path.5066.
27. Goldenring J.R., Mills J.C. Cellular Plasticity, Reprogramming, and Regeneration: Metaplasia in the Stomach and Beyond. *Gastroenterology*. 2022;162(2):415–430. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.036.
28. Petersen C.P., Meyer A.R., De Salvo C. et al. A signalling cascade of IL-33 to IL-13 regulates metaplasia in the mouse stomach. *Gut*. 2018;67(5):805–817. doi: 10.1136/gutjnl-2016-312779.
29. Wang Y.K., Zhou J.L., Meng N.L. et al. How Does *Helicobacter pylori* Infection Cause Gastric Mucosal Atrophy. *Infection and Drug Resistance*. 2022;15:3619–3629. doi: 10.2147/IDR.S355981.
30. Burclaff J., Osaki L.H., Liu D. et al. Targeted Apoptosis of Parietal Cells Is Insufficient to Induce Metaplasia in Stomach. *Gastroenterology*. 2017;152(4):762–766.e7. doi: 10.1053/j.gastro.2016.12.001.
31. Messal H.A., Cremona C.A., Lan L., Behrens A. Paligenosis: prepare to regenerate! *The EMBO Journal*. 2018;37(7): e99206. doi: 10.15252/embj.201899206.
32. Meyer A.R., Goldenring J.R. Injury, repair, inflammation and metaplasia in the stomach. *The Journal of Physiology*. 2018;596(17):3861–3867. doi: 10.1113/JP275512.
33. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *Journal of Digestive Diseases*. 2012;13(1):2–9. doi: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x.

34. Balkwill F., Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. 2001;357(9255):539–545. doi: 10.1016/S0140-6736(00)04046-0.
35. He J., Hu W., Ouyang Q. et al. *Helicobacter pylori* infection induces stem cell-like properties in Correa cascade of gastric cancer. *Cancer Letters*. 2022;542: 215764. doi: 10.1016/j.canlet.2022.215764.
36. Zuo W., Yang H., Li N. et al. *Helicobacter pylori* infection activates Wnt/ β -catenin pathway to promote the occurrence of gastritis by upregulating ASCL1 and AQP5. *Cell Death Discovery*. 2022;8(1): 257. doi: 10.1038/s41420-022-01026-0.
37. Xu Y., Song S., Wang Z., Ajani J.A. The role of hedgehog signaling in gastric cancer: molecular mechanisms, clinical potential, and perspective. *Cell Communication and Signaling*. 2019;17(1): 157. doi: 10.1186/s12964-019-0479-3.
38. Camilo V., Barros R., Sousa S. et al. *Helicobacter pylori* and the BMP pathway regulate CDX₂ and SOX₂ expression in gastric cells. *Carcinogenesis*. 2012;33(10):1985–1992. doi: 10.1093/carcin/bgs233.
39. Mendes-Rocha M., Pereira-Marques J., Ferreira R.M., Figueiredo C. Gastric Cancer: The Microbiome Beyond *Helicobacter pylori*. In: Backert, S. (eds) *Helicobacter pylori and Gastric Cancer. Current Topics in Microbiology and Immunology*. Springer, Cham. 2023;444:157–184. doi: 10.1007/978-3-031-47331-9_6.
40. Guo F., Li L., Li L. *Streptococcus anginosus*: A new pathogen of superficial gastritis, atrophic gastritis and gastric cancer. *Biomolecules and Biomedicine*. 2024;24(5):1040–1043. doi: 10.17305/bb.2024.10705.
41. Jove A., Lin C., Hwang J.H. et al. Serum Gastrin Levels Are Associated with Prevalent Neuroendocrine Tumors in Autoimmune Metaplastic Atrophic Gastritis. *The American Journal of Gastroenterology*. 2024. doi: 10.14309/ajg.0000000000003235.
42. Tong Q.Y., Pang M.J., Hu X.H. et al. Gastric intestinal metaplasia: progress and remaining challenges. *Journal of Gastroenterology*. 2024;59(4):285–301. doi: 10.1007/s00535-023-02073-9.
43. Wang F., Scoville D., He X.C. et al. Isolation and characterization of intestinal stem cells based on surface marker combinations and colony-formation assay. *Gastroenterology*. 2013;145(2):383–395.e1–21. doi: 10.1053/j.gastro.2013.04.050.
44. Yanger K., Knigin D., Zong Y. et al. Adult hepatocytes are generated by self-duplication rather than stem cell differentiation. *Cell Stem Cell*. 2014;15(3):340–349. doi: 10.1016/j.stem.2014.06.003.
45. Tao X., Chen Q., Li N. et al. Serotonin-RhoA/ROCK axis promotes acinar-to-ductal metaplasia in caerulein-induced chronic pancreatitis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;125: 109999. doi: 10.1016/j.biopha.2020.109999.
46. Brown J.W., Cho C.J., Mills J.C. Paligenosis: Cellular Remodeling During Tissue Repair. *Annual Review of Physiology*. 2022;84:461–483. doi: 10.1146/annurev-physiol-061121-035954.
47. Adkins-Threats M., Mills J.C. Cell plasticity in regeneration in the stomach and beyond. *Current Opinion in Genetics & Development*. 2022;75: 101948. doi: 10.1016/j.gde.2022.101948.
48. Hoffmann W. Self-renewal of the gastric epithelium from stem and progenitor cells. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 2013;5(2):720–731. doi: 10.2741/s402.
49. Han S., Fink J., Jörg D.J. et al. Defining the Identity and Dynamics of Adult Gastric Isthmus Stem Cells. *Cell Stem Cell*. 2019;25(3):342–356.e7. doi: 10.1016/j.stem.2019.07.008.
50. Yang H., Zhou X., Hu B. The ‘reversibility’ of chronic atrophic gastritis after the eradication of *Helicobacter pylori*. *Postgraduate Medicine*. 2022;134(5):474–479. doi: 10.1080/00325481.2022.2063604.
51. Liang Y., Yang Y., Nong R. et al. Do atrophic gastritis and intestinal metaplasia reverse after *Helicobacter pylori* eradication? *Helicobacter*. 2024;29(1): e13042. doi: 10.1111/hel.13042.
52. Baryshnikova N.V., Uspenskiy Y.P., Fominykh Y.A. et al. Endoscopic and morphometric analysis of the reduction of acute inflammatory process in the gastric mucosa after therapy with Regasthim Gastro. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2023;95(4):322–326. (In Russ.) doi: 10.26442/00403660.2023.04.202147.
- Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Эндоскопический и морфометрический анализ редукции острого воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка на фоне терапии препаратом Регастим Гастро. *Терапевтический архив*. 2023;95(4):322–326. doi: 10.26442/00403660.2023.04.202147.
53. San Gabriel A.M., Maekawa T., Uneyama H. et al. mGluR1 in the fundic glands of rat stomach. *FEBS Letters*. 2007;581(6):1119–1123. doi: 10.1016/j.febslet.2007.02.016.
54. Ledonne A., Mercuri N.B. Insights on the Functional Interaction between Group 1 Metabotropic Glutamate Receptors (mGluR1) and ErbB Receptors. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21): 7913. doi: 10.3390/ijms21217913.
55. Baryshnikova N.V., Uspenskiy Yu.P., Fominykh Yu.A. et al. Repair stimulator alpha-glutamyl-tryptophan in the complex therapy of chronic atrophic gastritis: results of histological examination. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2023;85(3):54–63. (In Russ.) doi: 10.17116/ptol20238503154.
- Барышникова Н.В., Успенский Ю.П., Фоминых Ю.А. и др. Стимулятор репарации альфа-глутамил-триптофан в комплексной терапии хронического атрофического гастрита: результаты гистологического исследования. *Архив патологии*. 2023;85(3):54–63. doi: 10.17116/ptol20238503154.
56. Uspenskiy Yu.P., Baryshnikova N.V., Fominykh Yu.A., Shekhtman A.V. Efficacy of alpha-glutamyl-tryptophan in the treatment of chronic atrophic gastritis: case series. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2024;13(4):121–128. (In Russ.) doi: 10.17116/dokgastro202413041121.
- Успенский Ю.П., Барышникова Н.В., Фоминых Ю.А., Шехтман А.В. Эффективность альфа-глутамил-триптофана в лечении хронического атрофического гастрита на клинических примерах. *Доказательная гастроэнтерология*. 2024;13(4):121–128. doi: 10.17116/dokgastro202413041121.