

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-24-30>

## Закономерности изменений клеточного состава желез желудка при хроническом гастрите у детей и подростков

Спивак Е. М.<sup>1</sup>, Хавкин А. И.<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ МО Научно-исследовательский клинический институт детства Министерства здравоохранения Московской области», г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62, Российская Федерация

<sup>3</sup> Белгородский государственный исследовательский университет. Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Белгород, Россия

**Для цитирования:** Спивак Е. М., Хавкин А. И. Закономерности изменений клеточного состава желез желудка при хроническом гастрите у детей и подростков. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;197(1): 24–30. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-24-30

✉ Для переписки:

Спивак Евгений Маркович  
spivak58@mail.ru

Спивак Евгений Маркович, кафедра педиатрии № 1, профессор, д.м.н.

Хавкин Анатолий Ильич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник; профессор кафедры педиатрии с курсом детских хирургических болезней

### Резюме

**Цель работы** — установить закономерности изменений клеточного состава фундальных и пилорических желез при хроническом гастрите у детей.

**Материал и методы.** Обследовано 213 больных 7–17 лет с хроническим *Нр*-ассоциированным гастритом. В гастробиоптатах определяли клеточный состав фундальных и пилорических желез. С помощью иммуногистохимического анализа определяли клетки, содержащие гастрин, соматостатин, пепсиногены I и II, кислый и нейтральный муцины. Результаты выражали в% из расчета на 1000 эпителиоцитов.

**Результаты.** По мере усиления воспаления в фундальных железах уменьшается количество главных и клеток, содержащих пепсиногены I и II, увеличивается число обкладочных, добавочных и эндокринных клеток. В пилорических железах нарастает пул эндокриноцитов, существенно падает количество обкладочных и клеток, иммунопозитивных к пепсиногену II. Параллельно степени выраженности процесса наблюдается резкий рост D- и G-клеток и увеличение количества эпителиоцитов, содержащих кислый и нейтральный муцины.

**Заключение.** Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка сопровождается значительной перестройкой клеточного состава ее желез.

**Ключевые слова:** хронический гастрит, железы желудка, клеточный состав, дети, подростки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-197-1-24-30>

## Patterns of changes in cellular composition of the stomach in chronic gastritis in children and adolescents

E. M. Spivak<sup>1</sup>, A. I. Khavkin<sup>2,3</sup><sup>1</sup> Yaroslavl State Medical University, Revolutionary Str., 5. Yaroslavl, 150000, Russia<sup>2</sup> Research Clinical Institute of Childhood of the Moscow Region», 62, Bolshaya Serpuhovskaya street, Moscow, 115093, Russia<sup>3</sup> Belgorod State Research University, Belgorod, Russia

**For citation:** Spivak E. M., Khavkin A. I. Patterns of changes in cellular composition of the stomach in chronic gastritis in children and adolescents. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2022;197(1): 24–30. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-197-1-24-30

Evgeny M. Spivak, MD, professor of Pediatric department № 1; ORCID 0000–0002–8770–1007

Anatoly I. Khavkin, Doctor of Medical Sciences, Professor; Professor of the Department of Pediatrics with a Course in Pediatric Surgical Diseases; ORCID: 0000–0001–7308–7280

✉ Corresponding author:

Evgeny M. Spivak  
spivak58@mail.ru

### Summary

**The aim** of the work is to establish the regularities of changes in the cellular composition of the fundal and pyloric glands in chronic gastritis in children.

**Material and methods.** 213 patients aged 7–17 years with chronic Hp-associated gastritis were examined. The cellular composition of the fundal and pyloric glands was determined in gastrobiopsates. Immunohistochemical analysis was used to determine cells containing gastrin, somatostatin, pepsinogens I and II, acidic and neutral mucins. The results were expressed in‰ per 1000 epithelial cells.

**Results.** As inflammation increases in the fundal glands, the number of main and cells containing pepsinogens I and II decreases, the number of lining, additional and endocrine cells increases. In the pyloric glands, the pool of endocrinocytes increases, the number of lining cells and cells immunopositive to pepsinogen II significantly decreases. Parallel to the severity of the process, there is a sharp increase in D- and G-cells and an increase in the number of epithelial cells containing acidic and neutral mucins.

**Conclusion.** Chronic inflammation of the gastric mucosa is accompanied by a significant restructuring of the cellular composition of its glands.

**Keywords:** chronic gastritis, gastric glands, cellular composition, children, adolescents

**Conflict of interest.** Authors declare no conflict of interest.

### Введение

Общепризнано, что диагностика хронического гастрита (ХГ) невозможна без морфологического исследования слизистой оболочки желудка (СОЖ). В клинической практике для его оценки используется визуально-аналоговая шкала, которая была разработана для взрослых пациентов и не учитывает анатомо-физиологические особенности гастроуденальной системы в детском возрасте. Заключение по результатам патогистологической картины СОЖ основывается на полуколичественных критериях, что может быть фактором, ограничивающим использование визуально-аналоговой шкалы в педиатрической гастроэнтерологии. В этой связи особую значимость приобретает морфометрический анализ СОЖ, для

чего предлагается измерять ее толщину, глубину ямок и шеек, высоту поверхностного эпителия, количество желез в отдельных областях. Однако указанные показатели очень вариабельны, имеют низкую специфичность, кроме того, в отношении их отсутствует нормативная база [1, 2].

Перспективным методом морфометрии может явиться оценка клеточного состава желез СОЖ, особенно в тех случаях, когда наряду со световой микроскопией применяется иммуногистохимический анализ [3–5]. Тем не менее, данные по количественным характеристикам клеточных субпопуляций фундальных и пилорических желез у детей при хроническом воспалении СОЖ практически отсутствуют.

**Цель исследования** – установить закономерности изменений клеточного состава фундальных

и пилорических желез при хроническом гастрите у детей.

## Материал и методы

Обследовано 213 больных 7–17 лет с верифицированным ХГ, в том числе 111 мальчиков и 102 девочки.

Для морфологического исследования использовались материалы гастробиоптатов СОЖ из тела и антрального отдела. Срезы толщиной 5–10 мкм окрашивали гематоксилин-эозином и шифф-йодной кислотой с альциановым синим (PAS-реакция).

Результаты оценивались по стандартной визуально-аналоговой шкале с оценкой обсемененности Нр, активности и выраженности воспаления (по степени нейтрофильной и лимфоплазматической инфильтрации соответственно), атрофии и кишечной метаплазии.

Определяли основные субпопуляции клеток желез тела желудка и антрального отдела (главные, париетальные, эндокринные, добавочные) в‰ (абсолютное число клеток каждого пула из расчета на 1000 эпителиоцитов желез СОЖ).

У 50 детей проведено иммуногистохимическое исследование гастробиоптатов (аппарат «Ventana

Bench Mark XT», фирма «Roche», Швейцария). Применялись наборы моноклональных антител к гастрину, соматостатину, пепсиногенам I и II, кислому и нейтральному муцинам (фирмы «Dako» и «Roche»). Количество эпителиоцитов, продуцирующих соответствующие субстраты, выявлялось по методике С. R. Taylor, R. Cote [6].

В качестве референсной базы использовали данные морфометрического анализа СОЖ без признаков воспаления.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с применением программы «Statistica 10». Рассчитывали средние величины (M), их ошибки (m), стандартное отклонение (SD). Вариационные ряды анализировались на соответствие закону нормального распределения с помощью признака Шапиро – Уилка. Статистическая значимость различий в зависимости от его характера определялась по критериям Стьюдента или Манна – Уитни, в случае относительных величин (% и‰) с помощью углового преобразования Фишера.

## Результаты и их обсуждение

Установлено, что воспалительный процесс сопровождается значительной перестройкой клеточного состава желез СОЖ как в теле, так и в антральной области.

В фундальных железах (таблица 1) по мере усиления воспаления наблюдается резкое уменьшение числа главных клеток, которое при выраженном процессе составляет лишь 40,5% от нормы. Параллельно нарастает количество париетальных и добавочных клеток. Наибольшим количественным изменениям подвержен пул эндокриноцитов, число которых уже при незначительном воспалении возрастает более чем вдвое, а при выраженном в 3,5 раза.

В антральном отделе (таблица 2) также, как и в теле, в наибольшей степени нарастает пул эндокриноцитов: при выраженном воспалительном процессе он увеличивается по отношению к референсным значениям практически вдвое, что сопровождается существенным снижением париетальных клеток. Количество добавочных клеток уменьшается параллельно нарастанию степени воспаления (максимально на 24,1% при выраженном воспалении).

По данным иммуногистохимического анализа (таблица 3) установлено, что в теле желудка по мере усиления воспаления наблюдается значительное уменьшение числа клеток, содержащих пепсиногены I и II (Pg I и Pg II), возрастает число эпителиоцитов с низким количеством Pg-содержащих гранул как в фундальных, так и в пилорических железах.

Известно, что главные клетки являются наиболее специализированным типом эпителиоцитов СОЖ и для их окончательной дифференцировки

при миграции из генеративной зоны требуется значительное время [6–8]. При хроническом воспалении в СОЖ увеличивается скорость клеточного обновления, в ходе которого формируется большее количество менее специализированных клеток, прежде всего добавочных. В этих условиях уменьшение секреции пепсиногена направлено на снижение агрессивной составляющей желудочного сока, что проявляется ростом главных клеток с низким Pg-содержащих гранул в цитоплазме. Целесообразной защитно-приспособительной реакцией при действии на СОЖ повреждающих факторов (соляная кислота, пепсин, гистамин) является усиление продукции муцина. Это может быть обеспечено увеличением числа щеечных мукоцитов.

Данные предположения подтверждаются результатами морфометрии. Число добавочных клеток в фундальных железах достоверно увеличивается по мере усиления воспаления (на 23,4%). По результатам иммуногистохимического анализа еще более значимо (на 56,3%) нарастает доля эпителиоцитов, содержащих кислый муцин (MUC 6). Одновременно количество добавочных клеток, иммунопозитивных к PgII, обнаруживает резкое (почти двукратное) снижение. Это отражает процесс муцинизации СОЖ и торможение продукции пепсиногенов в условиях текущего хронического воспаления.

В здоровой СОЖ определяется небольшой пул D-клеток. Уже при незначительном воспалении имеет место кратное увеличение их числа (в 5,56 и 2,34 раза соответственно). Дальнейшее прогрессирование процесса приводит к еще большему

Клетки	Воспалительный процесс в теле желудка			
	Нет	Незначительный	Умеренный	Выраженный
Главные	464 ± 11	309 ± 5***	256 ± 8***	188 ± 15***
Париетальные	193 ± 10	229 ± 5***	242 ± 7***	256 ± 18***
Добавочные	282 ± 11	324 ± 8***	338 ± 8***	348 ± 19***
Эндокринные	61 ± 3	140 ± 5***	165 ± 7***	211 ± 15***

Клетки	Воспалительный процесс в антральном отделе желудка			
	Нет	Незначительный	Умеренный	Выраженный
Париетальные	61 ± 13	41 ± 6***	30 ± 5*	17 ± 4***
Добавочные	694 ± 13	617 ± 13**	573 ± 10***	527 ± 12***
Эндокринные	245 ± 11	339 ± 13***	396 ± 10***	461 ± 11***

Клетки	Воспалительный процесс в антральном отделе желудка			
	Нет	Незначительный	Умеренный	Выраженный
<b>Фундальные железы</b>				
Содержащие Pg I	772 ± 44	720 ± 46	563 ± 48**	508 ± 44**
Содержащие Pg II	715 ± 39	667 ± 41	596 ± 42	426 ± 41***
Мало Pg-гранул	0	13 ± 7	33 ± 6***	50 ± 11***
D-клетки	16 ± 3	89 ± 13***	129 ± 14***	130 ± 23***
Клетки с MUC5	15 ± 3	15 ± 3	21 ± 5	24 ± 5
<b>Клетки с MUC6</b>	<b>229 ± 29</b>	<b>242 ± 21</b>	<b>286 ± 22</b>	<b>358 ± 11*</b>
<b>Пилорические железы</b>				
Мало Pg-гранул	0	0	60 ± 8***	99 ± 11***
D-клетки	50 ± 11	117 ± 24*	253 ± 24***	225 ± 21***
G-клетки	131 ± 16	244 ± 23***	416 ± 34***	409 ± 33***
Клетки с MUC5	32 ± 5	48 ± 6	51 ± 5*	43 ± 3*
Клетки с MUC6	505 ± 22	525 ± 42	532 ± 42	589 ± 21*

нарастанию количества D-клеток, максимально в 8,13 и 5,06 раза.

В отношении популяции D-клеток при хроническом воспалительном процессе СОЖ в специальной литературе приводятся прямо противоположные данные. У взрослых пациентов, в большинстве работ, констатируется их снижение, что сопровождается уменьшением плазменной концентрации соматостатина. После успешной антихеликобактерной терапии эти показатели демонстрируют обратную динамику [9–11]. Уменьшение количества D-клеток, регистрируемое у лиц среднего и старшего возраста при Нр-ассоциированном ХГ,

рассматривается как следствие воздействия инфекции. Другие исследователи, сообщают об увеличении числа D-клеток у детей или отсутствии значимых изменений данного пула [12–15].

Количество G-клеток при наличии воспаления в СОЖ увеличивается [12, 16]. Считается, что дефицит соматостатина в этих условиях приводит к нарушению контроля данной популяцией эндокриноцитов, что ведет к гипергастринемии [10, 13].

Известно, что D и G-клетки влияют друг на друга. На мембранах G-клеток расположены рецепторы к соматостатину (SSTR2). D-клетки, в свою очередь, имеют рецепторы для гастринина (CCK2R).

**Таблица 1.**

Клеточный состав фундальных желез при хроническом гастрите у детей в зависимости от степени воспалительного процесса, %

**Примечание:**

\*\*\* – p < 0,005.

**Table 1.**

The cellular composition of the fundic glands in chronic gastritis in children depending on the degree of the inflammatory process, %

**Таблица 2.**

Клеточный состав желез пилорических при хроническом гастрите у детей в зависимости от степени воспалительного процесса, %

**Примечание:**

\* – p < 0,05;

\*\* – p < 0,01;

\*\*\* – p < 0,005.

**Table 2.**

The cellular composition of the pyloric glands in chronic gastritis in children, depending on the degree of the inflammatory process, %

**Таблица 3.**

Результаты иммуногистохимического анализа клеточного состава желез желудка при хроническом гастрите у детей в зависимости от степени воспалительного процесса, %

**Примечание:**

MUC<sub>5</sub> – нейтральный муцин; MUC<sub>6</sub> – кислый муцин;

\* – p < 0,05;

\*\* – p < 0,01;

\*\*\* – p < 0,005.

**Table 3.**

Results of immunohistochemical analysis of the cellular composition of the gastric glands in chronic gastritis in children, depending on the degree of the inflammatory process, %

Посредством соматостатина они паракринно оказывают тормозящее воздействие на G-клетки через специфический рецептор SSTR2. Избыточный уровень гастрина приводит к увеличению синтеза и секреции соматостатина D-клетками [17–19].

Детальный анализ количества эпителиоцитов, иммунопозитивных к гастрину и соматостатину в антральном отделе желудка при различных степенях процесса у детей с ХГ, позволил установить, что резкий прирост обоих клеточных пулов, достигающий максимума при умеренном воспалении, затем сменяется некоторым их снижением (в среднем на 11,1% для соматостатина и на 1,7% для гастрина). Следовательно, можно предположить, что по мере прогрессирования хронического процесса на каком-то этапе возникает уменьшение синтетического потенциала, что в первую очередь затрагивает популяцию D-клеток.

Основываясь на результатах морфометрии, мы полагаем, что указанная диссоциация между пулами D- и G-клеток у детей является результатом опережающего уменьшения числа эндокриноцитов, продуцирующих соматостатин, на фоне более сохранной популяции клеток, секретирующих гастрин.

Усиление контролирующей функции соматостатина в условиях гиперфункции G-клеток подтверждается еще одним фактом. При отсутствии воспаления в слизистой оболочке антрального отдела абсолютное большинство D-клеток являются клетками закрытого типа, которые не имеют цитоплазматических выростов, обращенных в направлении интрагастрального пространства. По мере усиления воспаления резко увеличивается количество D-клеток открытого типа: в фундальных железах в 3,6 раза, в пилорических в 3,2 раза.

Установлено, что на апикальной поверхности D-клеток открытого типа имеется рецептор, аналогичный таковому у G-клеток (CaSR). Посредством этих сенсорных структур ими считывается информация об уровне кислотности в полости желудка [20]. Увеличение числа D-клеток, зарегистрированное нами у детей и подростков с ХГ, по-видимому,

отражает необходимость получения дополнительной информации об уровне pH для усиления контроля за G-клетками.

Причинами увеличения количества париетальных клеток в теле желудка являются следующие. Гипергастринемия ведет к увеличению числа гистаминсодержащих клеток (ECL), имеющих соответствующие рецепторы (ССК-2). Увеличение их количества, сопровождающееся повышением секреции гистамина, стимулирует париетальные клетки посредством  $H_2$ -рецепторов, расположенных на их базальной мембране.

Другой механизм, имеющий, вероятно, меньшее значение, заключается в непосредственной стимуляции париетальных клеток гастринном путем связывания с рецептором ССК-2 [21].

Клиническим отражением гиперплазии пула париетальных клеток у детей и подростков с ХГ является гиперацидность, которая определяется при pH-метрии у абсолютного большинства из них.

Естественным ограничителем активности париетальных клеток в теле желудка, тормозящим их кислотообразующую функцию, служит соматостатин. Увеличение общего числа D-клеток и D-клеток открытого типа отражает усиление их контролирующей функции в отношении секреции соляной кислоты париетальными клетками.

При исследовании гастробиоптатов с использованием визуально-аналоговой шкалы у наших пациентов часто выявлялись морфологические признаки атрофии СОЖ (37,6%). Этот факт в сочетании с падением числа главных клеток нередко трактуется как проявления атрофического гастрита. Однако, в ранее проведенных нами исследованиях, было показано, что клеточный состав желез СОЖ характеризуется высокой пластичностью. Регресс воспаления сопровождается увеличением количества главных клеток в фундальных железах, уменьшением или исчезновением признаков атрофии [22–2518]. Такая динамика характерна для неопределенной атрофии, которая связана с появлением смешанной клеточной инфильтрации и отеком СОЖ, сопутствующих ее воспалению [1, 26, 27].

## Выводы

1. Возникновение воспаления в слизистой оболочке желудка приводит к значительной перестройке ее клеточного состава. По мере усиления процесса, в фундальных железах происходит уменьшение количества главных, увеличение обкладочных, добавочных и особенно эндокринных клеток. В пилорических железах резко нарастает пул эндокриноцитов, на фоне чего существенно падает количество обкладочных клеток. По данным иммуногистохимического анализа, в теле желудка с ростом степени воспаления снижается число эпителиоцитов, содержащих пепсиногены I и II. В антральной области

при незначительном процессе определяется увеличение числа клеток, иммунопозитивных к пепсиногену II, но при умеренном и особенно выраженном воспалении их количество снижается.

2. Хроническое воспаление сопровождается активацией эндокринной функции желез слизистой оболочки желудка, что морфологически проявляется резким ростом в них числа D- и G-клеток параллельно степени выраженности процесса. Увеличение муцинпродуцирующей способности выражается нарастанием количества эпителиоцитов, иммунопозитивных к кислому и нейтральному муцинам.

## Литература | References

- Sidorkin A. O. Multivariate analysis for assessing the presence and severity of atrophic gastritis. *Medical academic journal*. 2010; 2 (10): 64–68. (in Russ.)  
Сидоркин А. О. Многофакторный анализ оценки наличия и степени выраженности атрофического гастрита. *Медицинский академический журнал*. 2010; 2(10): 64–68.
- Volynets G.V., Khavkin A. I., Filatov F. P., Yaroslavl'tseva N. G., Garanzha T. A., Speransky A. I. Etiological characteristics of the main types of chronic gastritis in children. *RMG*. 2005. Vol. 13, No. 18, pp. 1208–1213. (in Russ.)  
Волынец Г. В., Хавкин А. И., Филатов Ф. П., Ярославцева Н. Г., Гаранжа Т. А., Сперанский А. И. Этиологическая характеристика основных типов хронического гастрита у детей. *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 18. С. 1208–1213.
- Shavrov A. A. Jr., Volynets G. V., Shavrov A. A., et al. [Optical biopsy for diagnosis of esophageal mucosal changes in children]. *Eksp Klin Gastroenterol*. 2015;(10):7–12. Russian. PMID: 27249858.  
Шавров М. А. А., Волынец Г. В., Шавров А. А., Хавкин А. И., Талалаев А. Г., Хомерики С. Г., Харитонов А. Ю. Оптическая биопсия в диагностике изменений слизистой оболочки пищевода у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2015. № 10 (122). С. 7–12.
- Shavrov A. A., Volynets G. V., Khavkin A. I., et al. Confocal laser endomicroscopy in the diagnosis of changes in the mucous membrane of the stomach and duodenum in children. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2017;4 (140):111–116. (in Russ.)  
Шавров А. А., Волынец Г. В., Хавкин А. И., Морозов Д. А., Шавров А. А., Хомерики С. Г., Харитонов А. Ю. Конфокальная лазерная эндомикроскопия в диагностике изменений слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 4 (140). С. 111–116.
- Bockerstett K. A., Wong C. F., Koehm S., et al. Molecular Characterization of Gastric Epithelial Cells Using Flow Cytometry. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Apr 6;19(4):1096. doi: 10.3390/ijms19041096.
- Aruin L. I., Kapuller L. L., Isakov V. A. [Morphological diagnosis of diseases of the stomach and intestines]. Moscow. Triada-X Publ., 1998. pp. 269–300. (in Russ.)  
Аруин Л. И., Капуллер Л. Л., Исаков В. А. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. М.: Триада-Х, 1998: 269–300.
- Karam S. M., Straiton T., Hassan W. M., Leblond C. P. Defining epithelial cell progenitors in the human oxynitic mucosa. *Stem Cells*. 2003;21(3):322–36. doi: 10.1634/stemcells.21–3–322.
- Ramsey V. G., Doherty J. M., Chen C. C., Stappenbeck T. S., Konieczny S. F., Mills J. C. The maturation of mucus-secreting gastric epithelial progenitors into digestive-enzyme secreting zymogenic cells requires Mist1. *Development*. 2007 Jan;134(1):211–22. doi: 10.1242/dev.02700.
- Queiroz D. M., Moura S. B., Mendes E. N., Rocha G. A., Barbosa A. J., de Carvalho A. S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on G-cell and D-cell density in children. *Lancet*. 1994 May 14;343(8907):1191–3. doi: 10.1016/S0140-6736(94)92401-5
- Liu Y., Vosmaer G. D., Tytgat G. N., Xiao S. D., Ten Kate F. J. Gastrin (G) cells and somatostatin (D) cells in patients with dyspeptic symptoms: *Helicobacter pylori* associated and non-associated gastritis. *J Clin Pathol*. 2005 Sep;58(9):927–31. doi: 10.1136/jcp.2003.010710
- Mihaljević S., Katicić M., Krznarić Z., et al. The influence of the different morphological changes on gastric mucosa on somatostatin cell number in antrum mucosa and serum somatostatin. *Coll Antropol*. 2011 Mar;35(1):5–8. PMID: 21661347.
- Kim D. U., Moon J. H., Lee Y. H., Paik S. S., Kim Y., Kim Y. J. Analysis of Somatostatin-Secreting Gastric Delta Cells according to Upper Abdominal Symptoms and *Helicobacter pylori* Infection in Children. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2020 May;23(3):243–250. doi: 10.5223/pghn.2020.23.3.243
- Volynets G.V., Khavkin A. I., Babaian M. L. EPSTEIN-BARR virus in children with chronic gastritis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2004. Vol. 39, 395 p. (in Russ.)
- Volynets G.V., Khavkin A. I., Filatov F. P., et al. Diseases of the upper digestive organs in children with chronic Epstein-Barr viral infection. *Russian Pediatric Journal*. 2004;(6):49–51. (in Russ.)  
Волынец Г. В., Хавкин А. И., Филатов Ф. П., Астахова Н. И., Мурашкин В. Ю., Гаранжа Т. А., Ярославцева Н. Г. Заболевания верхних отделов органов пищеварения у детей с хронической Эпштейна-Барр вирусной инфекцией. *Российский педиатрический журнал*. 2004. № 6. С. 49–51.
- Volynets G.V., Khavkin A. I., Nikonov E. L., Murashkin V. Yu., Blat S. F. The endoscopically visualized changes in the mucous membrane of the upper gastrointestinal tract of the children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein – Barr. *Russian Journal of Evidence-Based Gastroenterology*. 2018;7(2):4–9. (in Russ.) doi: 10.17116/dokgastro2018724  
Волынец Г. В., Хавкин А. И., Никонов Е. Л., Мурашкин В. Ю., Блат С. Ф. Эндоскопически визуализируемые изменения слизистой оболочки верхнего отдела пищеварительного тракта у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* И Эпштейна-Барр. *Доказательная гастроэнтерология*. 2018. Т. 7. № 2. С. 4–9. /
- Volynets G.V., Khavkin A. I., Nikonov Ye. L., Murashkin V. Yu. Specificities of morphological changes in gastric mucosa in children depending on *Helicobacter pylori* and Epstein-Barr virus infections. *Vopr. det. dietol. (Pediatric Nutrition)*. 2018; 16(4): 5–12. (In Russian). doi: 10.20953/1727-5784-2018-4-5-12  
Волынец Г. В., Хавкин А. И., Никонов Е. Л., Мурашкин В. Ю. Особенности морфологических изменений слизистой оболочки желудка у детей в зависимости от инфекции *Helicobacter Pylori* И Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Вопросы детской диетологии*. 2018. Т. 16. № 4. С. 5–12.
- Schubert M. L., Peura D. A. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology*. 2008 Jun;134(7):1842–60. doi: 10.1053/j.gastro.2008.05.021
- Mani B. K., Zigman J. M. A Strong Stomach for Somatostatin. *Endocrinology*. 2015 Nov;156(11):3876–9. doi: 10.1210/en.2015-1756. PMID: 26474361; PMCID: PMC4606758.

19. Xiao S., Zhou L. Gastric Stem Cells: Physiological and Pathological Perspectives. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Sep 17;8:571536. doi: 10.3389/fcell.2020.571536
20. Nakamura E., Hasumura A., Gabriel A. S., et al. Functional role of calcium-sensing receptor on somatostatin release from rat gastric mucosa. *Gastroenterology.* 2010; 138: 404.
21. Joseph I.M., Zavros Y., Merchant J.L., Kirschner D. A model for integrative study of human gastric acid secretion. *J Appl Physiol (1985).* 2003 Apr;94(4):1602–18. doi: 10.1152/jappphysiol.00281.2002
22. Levit R.M., Spivak E. M., Nadezhin A. S., Akkuratova I. S. the question of atrophic gastritis in childhood. *Questions of children's dietetics.* 2013; 11 (2): 63–65. (in Russ.)  
Левит Р.М., Спивак Е.М., Надежин А.С., Акkuratова И.С. К вопросу о атрофическом гастрите в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии.* 2013; 11(2): 63–65.
23. Spivak E.M., Levit R. M. Modern concepts of atrophy of the gastric mucosa in children and adolescents. *Questions of children's dietetics.* 2015; 13 (4): 38–45. (in Russ.)  
Спивак Е.М., Левит Р.М. Современные представления об атрофии слизистой оболочки желудка у детей и подростков. *Вопросы детской диетологии.* 2015; 13(4): 38–45.
24. Akkuratova I.S., Levit R. M., Spivak E. M., Khavkin A. I., Nadezhin A. S. [The clinical significance of evaluation of the inflammatory infiltrate in chronic gastroduodenitis in children]. *Eksp Klin Gastroenterol.* 2014;(1):38–41. Russian. PMID: 25518455.
- Акkuratова И.С., Левит Р.М., Спивак Е.М., Хавкин А.И., Надежин А.С. Клиническое значение оценки воспалительного инфильтрата при хроническом гастродуодените у детей. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014. № 1 (101). С. 38–41.
25. Spivak E.M., Levit R. M., Khavkin A. I., Akkuratova I. S., Nadezhin A. S. Pathomorphological characteristics of the inflammatory process in the gastric mucosa in chronic gastroduodenitis in children. *Questions of children's dietetics.* 2013;11(6):24–27. (in Russ.)  
Спивак Е.М., Левит Р.М., Хавкин А.И., Акkuratова И.С., Надежин А.С. Патоморфологическая характеристика воспалительного процесса в слизистой оболочке желудка при хроническом гастродуодените у детей. *Вопросы детской диетологии.* 2013. Т. 11. № 6. С. 24–27.
26. Khavkin A. I., Volynets G. V., Eyberman A. S. [Autoimmune gastritis. A Guide to Pharmacotherapy in Pediatrics and Pediatric Surgery]. Moscow, 2008. pp. 59–70. (in Russ.)  
Хавкин А.И., Волюнец Г.В., Эйберман А.С. Аутоиммунный гастрит. В книге: *Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии.* под редакцией А.И. Хавкина, Ю.Г. Мухиной, С.В. Бельмера. Москва, 2008. С. 59–70.
27. Volynets G.V., Khavkin A. I., Filatov F. P. On the etiology of autoimmune gastritis in children. *Medline Express Publ.,* 2004. No. 8–9, pp. 6–8. (in Russ.)  
Волюнец Г.В., Хавкин А.И., Филатов Ф.П. К вопросу об этиологии аутоиммунного гастрита у детей. *Медлайн-экспресс.* 2004. № 8–9. С. 6–8.