

Феномен полового диморфизма и факторы риска при раке желудка

О.В. Штыгашева¹, Е.С. Агеева²

The Phenomenon of Sexual Dimorphism and Risk Factors for Gastric Cancer

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva

¹ Кафедра внутренних болезней, Медико-психолого-социальный институт ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова», 655000, проспект Ленина, 90, Абакан, Россия.

² Кафедра биологии медицинской, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Ключевые слова: половой диморфизм, экзогенные и эндогенные факторы риска, рак желудка, H. pylori

Резюме

Феномен полового диморфизма и факторы риска при раке желудка

О.В. Штыгашева, Е.С. Агеева

Феномен полового диморфизма в случае заболеваемости раком желудка отчетливо выражен в большинстве этнических и географических популяций. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев рака желудка, число заболевших мужчин почти в два раза больше, чем женщин. Существенные различия в частоте патологии детерминированы особенностями пищевого поведения и половыми гормонами, которые по-разному модулируют иммунный ответ у мужчин и женщин. Взаимосвязь прогестерона Р4, эстрадиола Е2, тестостерона Т4 с соответствующими рецепторами приводит к запуску механизма активации генной экспрессии цитокинов, ростовых факторов и белков, активирующих макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты. Если эстрадиол активирует, то прогестерон и тестостерон относятся к факторам, ингибирующим иммунный ответ на ранних стадиях инфекции. Инфекционные заболевания, в том числе, ассоциированные с *Helicobacter pylori*, тяжелее протекают у мужчин, чем у женщин. Желудочный канцерогенез, как многофакторный и длительный многоступенчатый процесс, связан с окислительным стрессом, хроническим воспалением, цитотоксическим и генотоксическим влиянием. В большинстве случаев развитию рака желудка кишечного типа сопутствует увеличение возраста и развитие атрофии слизистой оболочки желудка дистальной локализации. Свой вклад в развитие заболевания вносят экзогенные факторы канцерогенеза, обусловленные образом жизни и стилем питания. Развитие технологий в области геномики рака желудка изменило парадигму классификации, наряду с гистопатологическими характеристиками рака, проводится анализ полного генома, а в перспективе – эпигенома, метаболома, протеома, транскриптома. Такой объем информации позволяет моделировать биологическое поведение опухоли на основании её уникального профиля, путем таргетного воздействия. Вместе с тем, выживаемость конкретного пациента зависит от стадии распространения опухолевого процесса в момент диагностики. Уточнение роли и степени экспрессии конвенционных факторов риска рака желудка, а также определенных синтропий, с учетом гендерных особенностей, соответствует таким ключевым элементам медицины, как выявление

Штыгашева Ольга Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Медико-психолого-социального института ФГБОУ ВО «Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова» Контактная информация: E-mail: olgashtygasheva@rambler.ru, 655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Ленина, 90

Агеева Елизавета Сергеевна, заведующий кафедрой биологии медицинской Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского». Контактная информация: e-mail: ageevaeliz@rambler.ru, 295051, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

предрасположенности к развитию заболевания, превенция и персонализация.

Ключевые слова: половой диморфизм, экзогенные и эндогенные факторы риска, рак желудка, *H. pylori*

Abstract

The Phenomenon of Sexual Dimorphism and Risk Factors for Gastric Cancer

O.V. Shtygasheva, E.S. Ageeva

The phenomenon of sexual dimorphism in the case of incidence of gastric cancer is clearly expressed in most ethnic and geographical populations. About 1 million new cases of stomach cancer are registered annually in the world, the number of sick men is almost twice as many as women. Significant differences in the frequency of pathology are determined by the characteristics of eating behavior and sex hormones, which modulate the immune response in men and women in different ways. The relationship of progesterone P4, estradiol E2, testosterone T4 with the corresponding receptors leads to the activation of the gene expression mechanism of cytokines, growth factors and proteins that activate macrophages, neutrophils, T and B lymphocytes. If estradiol activates, then progesterone and testosterone are factors that inhibit the immune response in the early stages of infection. Infectious diseases, including those associated with *Helicobacter pylori*, are more severe in men than in women. Gastric carcinogenesis, as a multi-factor and long multi-stage process, is associated with oxidative stress, chronic inflammation, cytotoxic and genotoxic effects. In most cases, the development of intestinal pancreatic cancer is accompanied by an increase in age and the development of atrophy of the gastric mucosa of the distal localization. Exogenous carcinogenesis factors contribute to the development of the disease, due to lifestyle and diet. The development of technologies in the field of genomics of gastric cancer has changed the classification paradigm, along with the histopathological characteristics of cancer, an analysis of the complete genome is carried out, and in the future – an epigenome, metabolome, proteome, transcriptome. Such a volume of information allows us to simulate the biological behavior of a tumor on the basis of its unique profile, by targeted exposure. However, the survival of a particular patient depends on the stage of spread of the tumor process at the time of diagnosis. Clarification of the role and degree of expression of conventional risk factors for cancer and certain syntropy, taking into account gender characteristics, corresponds to such key elements of medicine as identifying a predisposition to the development of the disease, prevention and personalization.

Key words: sexual dimorphism, exogenous and endogenous risk factor, gastric cancer, *H. pylori*

Список сокращений

ИК – индекс курения

ИМТ – индекс массы тела

МКБ 10 – международная классификация болезней 10 пересмотра

СОЖ – слизистая оболочка желудка

ХАГ – хронический атрофический гастрит

TNM (tumor, nodus и metastasis) – международная классификация стадий злокачественных новообразований

Введение

У современного человека половой диморфизм отчетливо проявляется в морфологических и физиологических показателях, частоте патологии, включая злокачественные новообразования (ЗНО). Феномен полового диморфизма в патологии, в случае заболеваемости раком желудка (РЖ), отчетливо выражен в большинстве этнических и географических популяций. Ежегодно в мире регистрируется около 1 миллиона новых случаев рака желудка, число заболевших мужчин почти в два раза больше, чем женщин [1, 2].

С наибольшей частотой РЖ встречается в Юго-Восточной Азии (24 на 100 тыс. мужчин и 9,8 на 100

тыс. женщин), а с наименьшей – в Северной Америке (2,8 на 100 тыс. мужчин и 1,5 на 100 тыс. женщин). Во всех странах по заболеваемости лидируют мужчины: в Японии 114,7 на 100 тыс. мужчин; в Китае 46,5 на 100 тыс. мужчин. Минимальная заболеваемость наблюдается среди белых женщин в США (3,1 на 100 тыс. женщин) [3].

Рак желудка рассматривается как гетерогенное заболевание с разнообразными молекулярными и гистологическими подтипами. В патогенезе участвуют конвенционные факторы риска с различной степенью экспрессии, как внешние, так и внутренние. В большинстве случаев развитию РЖ сопутствует увеличение возраста и развитие атрофии слизистой оболочки желудка. Механизмы канцерогенеза связаны с окислительным стрессом, хроническим воспалением, цитотоксическим и генотоксическим влиянием [4-8].

Цель исследования

Изучить значение полового диморфизма при раке желудка и частоту факторов риска у мужчин и женщин с РЖ в Республике Хакасия.

Материал и методы

Исследование проводилось в ГБУЗ Республики Хакасия «Республиканский клинический онкологический диспансер». Эпидемиологические показатели за 2002-2017 годы получены на основании медицинской документации: регистрационная карта больного злокачественным новообразованием (ф. 030/ГРР), извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом рака или другого злокачественного новообразования (ф. 090/у), статистический талон для регистрации заключительных (уточненных) диагнозов (форма N 025-2/у) – сплошным методом (100%).

Факторы риска изучались методом анкетирования пациентов госпитального контингента с впервые установленным диагнозом «Рак желудка» (2018 г. и 2019 г.), в соответствии с Международной классификацией болезней (МКБ) 10 пересмотра и классификациями TNM, на основании их информированного согласия. Отбор пациентов проведен методами случайной выборки и систематического отбора построения выборки: каждый четвертый (25%) от среднего ежегодного числа пациентов с РЖ. Индекс курения (ИК) определялся по формуле: $ИК = \text{количество выкуриваемых сигарет в сутки} \times \text{стаж курения (годы)} / 20$ (пачек/лет). Статус курения >10 пачек/лет относили к «безусловным курильщикам», > 25 пачек/лет – к «злостным курильщикам». Индекс массы тела вычислялся по формуле Кетле, а стратифицировался по классификации ВОЗ.

Все пациенты, участвующие в обследовании, подписывали согласие на обработку персональных данных, добровольное информированное согласие, в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, регламентирующей проведение научных исследований. Дизайн

исследования и включение пациентов в исследование одобрен региональным Этическим комитетом.

Статистическая обработка с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 с применением непараметрических методов. Качественные переменные описаны абсолютными и относительными частотами (процентами). Для оценки статистической значимости различий между группами пациентов использовался критерий Пирсона (χ^2), корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена. Критический уровень значимости был принят при $p < 0,05$. Для выявления ведущих факторов риска и изучения степени их вклада в развитие рака желудка использовался многофакторный анализ.

Результаты и обсуждение

В период 2002-2017 годы в Республике Хакасия зарегистрировано 2295 случаев РЖ (100%), из них 43,8% – у женщин (1006 чел.), а 56,2% (1289 чел.) – у мужчин (чаще в 1,28 раза). Заболеваемость РЖ у мужчин превалирует в генеральной совокупности, а также ежегодно за весь исследуемый период.

Для оценки особенностей возраста пациентов, заболевших РЖ в Хакасии, генеральную совокупность пациентов (за 2013-2017 гг.) разделили на группы по возрастным периодам – десять лет, начиная с 20 лет, по возрасту дебюта заболевания. Пул больных после 50 лет увеличивается в геометрической прогрессии при сравнении с пулом больных РЖ до 50 лет (в возрастном периоде 20-49 лет) в 11,6 раз. Мы также выявили, что у лиц женского и мужского пола различается пиковый возраст заболеваемости РЖ и темп заболеваемости, ассоциированный с увеличением возраста (рис. 1). Так, в возрастной группе 50-59 лет заболевших мужчин в 2 раза больше, чем

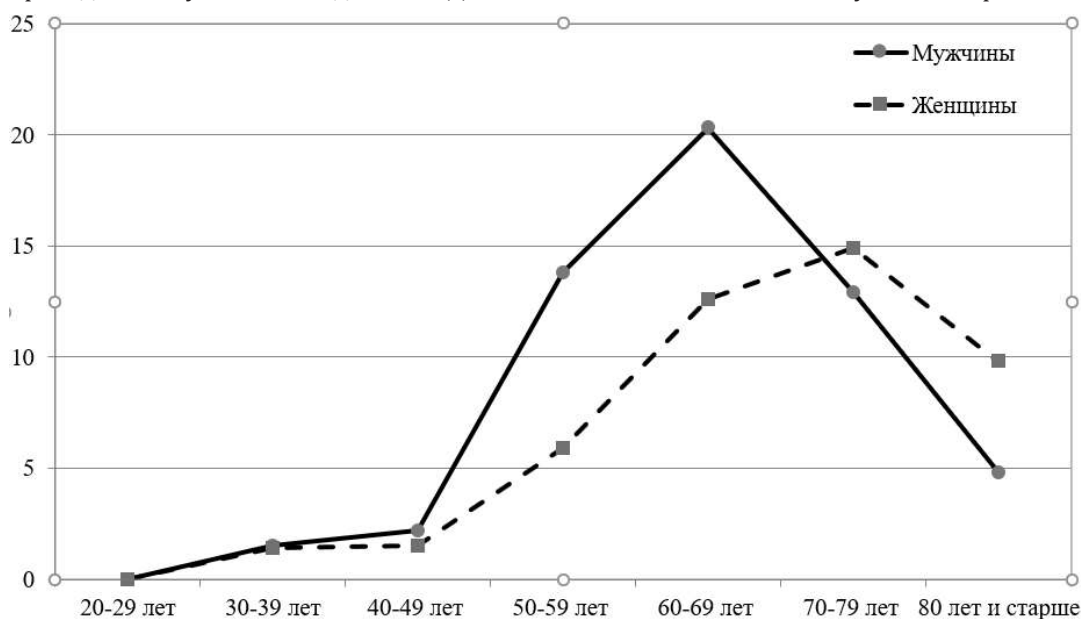


Рис 1. Структура больных злокачественными новообразованиями желудка (%) в Республике Хакасия в 2013-2017 гг по полу и возрасту

Примечание * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

Наследственная предрасположенность к раку среди пациентов госпитального контингента с раком желудка

Отягощенная наследственность по онкологическим заболеваниям	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
РЖ у родственников в 1 и 2 поколениях	23 (9)	23 (5)	22 (4)
Другие ЗНО у родственников в 1 и 2 поколениях	55 (22)	64 (14)	44 (8) *
Опухоли иной локализации в анамнезе	5 (2)	-	11 (2)

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2). РЖ – рак желудка, ЗНО – злокачественные новообразования.

Табл. 2

Частота фоновых и сопутствующих заболеваний желудка среди пациентов госпитального контингента с РЖ

Заболевания	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
Инфицирование <i>Helicobacter pylori</i>	78 (31)	68 (15)	89 (16) *
Хронический атрофический гастрит и полипы желудка	8 (3)	4 (1)	11 (2)
Хронический атрофический гастрит без полипов желудка	70 (28)	64 (14)	78 (14) *
Язвенная болезнь желудка	18 (7)	18 (4)	17 (3)
Рефлюкс-гастрит	13 (5)	4 (1)	22 (4) *

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

женщин: число мужчин с РЖ после 50 лет возрастает в 5,8 раза, а число больных женщин в 3,5 раза по сравнению с пулом пациентов в возрасте 40-49 лет. В возрасте 60-69 лет заболеваемость лиц мужского пола в 1,6 раз выше, чем женщин, тенденция более резкого увеличения больных мужчин сохраняется. Пул пациентов РЖ у лиц обоих полов выравнивается в период 70-79 лет. Достигнутый паритет, может быть, связан с тем, что показатель средней продолжительности жизни у мужчин в Хакасии на 10 лет меньше, чем у женщин (рис. 1).

Установлено, каждый четвертый пациент (23%) имел родственников первой или второй степени родства с РЖ. Более половины пациентов (55%) с РЖ имели отягощенную наследственность по ЗНО иной локализации. У некоторых пациентов (5%) до манифестации РЖ в анамнезе уже были ЗНО. Полученные данные подтверждают наследственную предрасположенность к РЖ, при этом число мужчин в когорте было статистически значимо выше, чем женщин (табл. 1).

Высокая частота микробной контаминации в популяции может симультанно рассматриваться с преобладающей проксимальной локализацией РЖ: тело желудка – со средней частотой $30,4 \pm 2,9\%$; антральный и пилорический отделы желудка – со средней частотой $22,1 \pm 2,1\%$ и морфологической структурой опухолей.

Среди пациентов госпитального контингента с РЖ, 78% респондентов подтвердили анамнестический статус инфицирования *H. pylori* и, ассоциированный с ней хронический атрофический гастрит (ХАГ) (среди мужчин у 68%, среди женщин у 89%), у

8% с ХАГ также были полипы желудка, у 18% пациентов – язвенная болезнь с локализацией в желудке. Среди пациентов с ХАГ без полипов, число женщин было статистически значимо больше, чем мужчин ($p < 0,05$). Остальные пациенты (22%) не владели какой-либо информацией о наличии у них инфекции *H. pylori*.

Патологическое воздействие жёлчного рефлюкса, способствующего хронизации воспалительного процесса в СОЖ, зафиксировано у 13% пациентов, среди них статистически значимо чаще встречались женщины ($p < 0,05$) (Табл. 2). При проведении корреляционного анализа у женщин с РЖ была установлена прямая пропорциональная зависимость между ХАГ и рефлюкс-гастритом ($r = 0,66$, $p < 0,05$).

Мы также изучили влияние пола на другие факторы риска РЖ, связанные с образом жизни. До манифестации РЖ среди пациентов госпитального контингента, частота избыточной массы тела или ожирения составила 85% пациентов. ИМТ в диапазоне > 25 кг/м² и < 30 кг/м² (избыточная масса тела) выявлен у 43% пациентов, ИМТ > 30 кг/м² (ожирение) – у 42% пациентов. Только 15% пациентов имели нормальную массу тела до болезни. Среди пациентов с РЖ, у мужчин статистически значимо чаще диагностировали избыточную массу тела (30%, $p < 0,05$), чем ожирение (15%), по сравнению с женщинами (табл. 3).

При проведении статистического анализа показано, что у мужчин между массой тела, зарегистрированной до манифестации РЖ, и наличием ЗНО у родственников, выявлена слабая корреляционная взаимосвязь ($r = 0,47$, $p < 0,05$). У женщин ИМТ имел

Индекс массы тела пациентов госпитального контингента до манифестации РЖ

Диапазон индекса массы тела	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
18,5-24,99 кг/м ²	15 (6)	10 (4)	5 (2)
25-29,9 кг/м ²	43 (17)	30 (12)	13 (5) *
≥ 30 кг/м ²	42 (17)	15 (6)	27 (11)

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2). ИМТ – индекс массы тела.

Табл. 4

Статус курения пациентов госпитального контингента с РЖ

Статус курения	Все пациенты, % (n)	Мужчины, % (n)	Женщины, % (n)
Факт курения	45 (18)	64 (14)	22 (4) *
Индекс курения ≤10 пачек/лет	12,5 (5)	5 (1)	22 (4) *
Индекс курения >10 пачек/лет («безусловный курильщик»)	12,5 (5)	23 (5)	-
Индекс курения >25 пачек/лет («злостный курильщик»)	20 (8)	36 (8)	-

Примечание. n – количество человек, * – статистическая значимость ($p < 0,05$) различий при сравнении показателей между мужчинами и женщинами (критерий χ^2).

прямо пропорциональную зависимость с полипами желудка ($r=0,61$, $p < 0,05$) и наличием рефлюкс-гастрита ($r=0,56$, $p < 0,05$).

Среди пациентов с РЖ факт курения установлен у 45% респондентов, при этом, доля мужчин была в 3 раза больше, чем женщин. Среди курящих мужчин 36% являлись «злостными курильщиками», 23% имели статус «безусловных курильщиков», в то время как все опрошенные женщины не имели значимого для прогноза индекса курения (табл. 4).

В результате корреляционного анализа была выявлена слабая взаимосвязь между мужским полом и количеством выкуренных сигарет, стажем курения и индексом пачко-лет ($r=0,51$, $p < 0,05$). У женщин между возрастом и количеством выкуренных сигарет ($r=-0,52$, $p < 0,05$).

При проведении факторного анализа нами было выявлено, что на риск развития РЖ у мужчин влияет стаж курения ($r=0,76$) и количество выкуренных сигарет ($r=0,71$). У женщин нами были выявлены две группы факторов. К первой – относится количество выкуренных сигарет ($r=-0,88$), стаж курения ($r=-0,76$), индекс пачко-лет ($r=-0,91$). Ко второй группе факторов относится ИМТ больше 25 кг/м² до манифестации заболевания ($r=0,79$).

Обсуждение

Особенностью нашего исследования было одновременное изучение эпидемиологических показателей и анализ анамнестических предикторов рака желудка в Хакасии. Роль *Helicobacter pylori*, как фактора желудочного канцерогенеза первого порядка (IARC), повышающего риск развития РЖ дистальной локализации при длительной персистенции бактерии на СОЖ [9] у населения Республики

Хакасия, имеет существенное значение. В ходе масштабного исследования установлена чрезвычайно высокая распространенность *H. pylori*. При использовании серологического метода (IgG *H. pylori*) – 86,5% (у мужчин – 86,7%, у женщин – 86,3%), уреазного – 92,6% (у мужчин – 92,7%, у женщин – 92,5%), метода ПЦР в биоптате – 97,8% (у мужчин – 97,9%, у женщин – 97,7%), морфологического – 95,4% (у мужчин – 96,2%, у женщин – 94,8%) [10].

По данным литературы показано, что у мужчин риск заражения *H. pylori* выше, чем у женщин. Авторы объясняют этот феномен более высокой активностью и низкими гигиеническими привычками среди мужчин, по сравнению с женщинами [11-13]. В Хакасии частота микробной контаминации *Helicobacter pylori* среди мужчин и женщин не имела отличий, а РЖ фиксировался чаще в 1,28 раза у мужчин. Известно, что инфекционные заболевания, в том числе, ассоциированные с *H. pylori*, тяжелее протекают у мужчин, чем у женщин. Одним из возможных механизмов, объясняющих половой диморфизм, может быть более высокий уровень продукции провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF α , у мужчин по сравнению с женщинами [14]. Различия детерминированы особенностями пищевого поведения [14] и половыми гормонами, которые по-разному модулируют иммунный ответ у мужчин и женщин [15-17]. Взаимосвязь прогестерона Р4, эстрадиола Е2, тестостерона Т4 с соответствующими рецепторами приводит к запуску механизма активации генной экспрессии цитокинов, ростовых факторов и белков, активирующих макрофаги, нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты [18]. Если эстрадиол активирует, то прогестерон и тестостерон относятся к факторам, ингибирующим иммунный ответ на ранних стадиях инфекции [14].

Ряд повреждающих эффектов *H. pylori* на ДНК эпителиальных клеток приводит к возникновению предраковых изменений в СОЖ с последующим переходом к инвазивному раку [4, 19]. Ключевыми молекулярными механизмами канцерогенеза является активация NF- κ B, наличие белка CagA *H. pylori* [20]. Помимо атрофического гастрита и аденоматозных полипов, вклад в развитие РЖ вносит также язвенная болезнь желудка вследствие общности их этиологических факторов и связи с *H. pylori* [21]. Среди пациентов с РЖ в Хакасии фиксировалась аналогичная тенденция.

Уровень распространенности инфекции находится в обратной зависимости от социально-экономического уровня развития региона и многочисленности членов семьи. В сочетании с семейными и культурными традициями питания, распространенностью вредных привычек и схожим образом жизни, создаются неблагоприятные условия для развития рака желудка. Так, курение табака в 1,5 раза повышает вероятность развития РЖ и является канцерогеном 1-го порядка, риск зависит от интенсивности и длительности стажа курения [8]. Наши данные согласуются с результатами исследования других авторов: так, в Хакасии, курение в 3 раза чаще встречается среди мужчин, чем среди женщин с РЖ.

Согласно результатам ряда исследований, преобладание в рационе жареной пищи, обработанного мяса и рыбы (с низким содержанием овощей, фруктов, молока и витамина А), а также алкоголя было связано с повышением риска развития РЖ [22, 23]. Мета-анализ показал, что относительный риск развития РЖ, связанный с потреблением 30 г обработанного мяса в день (примерно половина средней порции), составил 1,15 (95% CI 1,04–1,27) [24]. Кроме того, стиль питания детерминирует формирование эксцессивной массы тела, являющейся самостоятельным фактором риска возникновения РЖ. С эксцессивной массой тела ассоциированы нарушения липидного и углеводного обменов: высокий уровень инсулина и инсулиноподобных факторов роста, гормональная дисрегуляция и провоспалительный статус [8]. Согласно Cohen et al. [25], у взрослых с *H. pylori*-инфекцией, независимо от наличия или отсутствия у них симптомов, более распространен высокий уровень ИМТ. И, наоборот, люди с высоким ИМТ имеют предрасположенность к инфицированию *H. pylori*. Данный феномен авторы объясняют тем, что патоген приводит к снижению концентрации лептина и повышению уровня грелина в плазме крови. Изменение соотношения гормонов способствует ожирению [26]. Хотя такой точки зрения придерживаются не все авторы [27, 28].

Таким образом, результаты нашей работы сопоставимы с данными большинства российских и зарубежных исследований, указывающих на преобладание инцидентов РЖ среди мужчин по сравнению с женщинами, и эта закономерность характерна для всех возрастных групп [2]. Большинство факторов

риска РЖ имеют различную экспрессию у мужчин и женщин, но носят однонаправленный характер.

Заключение

Мужской пол – традиционный фактор риска РЖ, мы подтвердили его в популяции Хакасии. Ведущими факторами риска РЖ также являются увеличение возраста, инфекция *H. pylori*, эксцессивная масса тела, курение табака. Мы рассмотрели эти предикторы РЖ с учетом феномена полового диморфизма. Установили, что для женщин факторами высокого риска является инфекция *Helicobacter pylori*, ассоциированная с ХАГ и рефлюкс-гастрит, в то время как у мужчин роль предикторов в большей степени имеют наследственное предрасположение к раку и избыточная масса тела. Критический возраст для возникновения РЖ в Хакасии – 50 лет, а наиболее характерный для манифестации 50-70 лет.

Литература

1. 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(9):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Голицы ТП, Б.С. Коваленко *Анализ мировых и Российских тенденций онкологической заболеваемости в XXI веке. Сетевой журнал «Научный результат» Серия «Медицина и фармация»*. 2015;1(4(6)):79-86. doi: 10.18413/2313-8955-2015-1-4-79-86.
3. *World Health Organization. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence Worldwide in 2012*. <https://www.iarc.fr/news-events/latest-world-cancer-statistics-globocan-2012-estimated-cancer-incidence-mortality-and-prevalence-worldwide-in-2012/> Дата обращения 24.07.2019.
4. Мансурова ГН, Матвеев ОА, Т.В. Авдеев *Выявление H. pylori и вируса Эпштейна-Барр в опухолевой ткани больных раком желудка*. *Сибирский онкологический журнал*. 2010; 1:73-74.
5. Л.В. Никитина *Рак желудка: факторы риска, диагностика рака и предшествующих поражений*. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2010;1:122-127.
6. Тарасенко АА, Шиманец СВ, В.С. Аударев *Хронический Helicobacter pylori ассоциированный гастрит и его роль в развитии рака желудка*. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2015;14(1):80-86.
7. А.А. Шентулин *Инфекция Helicobacter pylori: что еще кроме заболелый желудка? Клиническая медицина*. 2014;5:33-39.
8. Хомяков ВМ, Ермошина АА, С.С. Пирогов *Современные представления о факторах риска развития рака желудка*. *Рос журн гастроэнтерол гепатол колопроктол*. 2017;27(6): 78-86. doi:10.22416/1382-4376-2017-27-6-78-86.
9. Tsukanov VV, Shtygashva OV, Vasyutin AV, et al. *Parameters of proliferation and apoptosis of epithelial cells in the gastric mucosa in indigenous and non-indigenous residents of Khakassia with Helicobacter pylori positive duodenal ulcer disease*. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2015;158(4):431-433. doi: 10.1007/s10517-015-2778-z.
10. Штыгашева ОВ, Агеева ЕС, Харьков ВН, В.А. Степанов *Гены и болезни хакасов*. Красноярск. 2010. 296.
11. Ndip RN, Malange AE, Akoachere JFT, et al. *Helicobacter pylori antigens in the faeces of asymptomatic children in the Buea and Limbe health districts of Cameroon: a pilot study*. *Trop Med Int Health*. 2004;9:1036-40.15
12. Kanbay M, Gur G, Arslan H, et al. *The relationship of ABO blood group, age, gender, smoking, and Helicobacter pylori infection*. *Dig Dis Sci*. 2005;50: 1214-42.
13. Lucy B, Semore J. *Helicobacter pylori: ulcers and more: the beginning of an era*. *J Nutr*. 2001;131:89-93.
14. Vazquez-Martinez ER, Garcia-Gomez E, Camacho-Arroyo I, Gonzalez-Pedraza B. *Sexual dimorphism in bacterial infections*. *Biology of Sex Differences*. 2018;9:1-27
15. Gbazeeri G, Abdullah L, Abbas O. *Immunological differences in women compared with men: overview and contributing factors*. *Am J Reprod Immunol*.

2011;66:163–9.

16. Garcia-Gomez E, Gonzalez-Pedrajo B, Camacho-Arroyo I. Role of sex steroid hormones in bacterial-host interactions. *Biomed Res Int*. 2013;2013:928290.

17. van Lunzen J, Altfeld M. Sex differences in infectious diseases-common but neglected. *J Infect Dis*. 2014;209(3):79–80.

18. Camacho-Arroyo I, Hansberg-Pastor V, Vázquez-Martínez ER, Cerbón M. Mechanism of progesterone action in the brain. In: *Hormones, Brain and Behavior*. 3rd ed. Oxford: Academic Press;2017;3:181–214.

19. А.П. Власов, В.М. Курусин, Э.П. Полозова. Эффективность комбинированной терапии предраковых заболеваний желудка. *Ульяновский медико-биологический журнал*. 2015;4:14-21.

20. Crabtree JE, Wessler S. Special Issue “H. pylori Virulence Factors in the Induction of Gastric Cancer”. *Toxins*. 2018; 10:176. doi: 10.3390/toxins10050176.

21. Rollag A, Jacobsen C.D. Gastric ulcer and risk of cancer. A five-year follow-up study. *Acta Med Scand* 1984; 216:105.

22. C.A. González, Jakszyn P, Pera G. et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:345-54.

23. Zhu H., Yang X., Zhang C. et al. Red and processed meat intake is associated with higher gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological observational studies. *PLoS One* 2013 Aug 14;8(8): e70955.30

24. S.C. Larsson, Orsini N., Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(15):1078-

87.

25. Coben D, Muhsen K. Association between *Helicobacter pylori* colonization and glycated hemoglobin levels: is this another reason to eradicate H. pylori in adulthood? *J Infect Dis*. 2012;205(8):1183–5.

26. Francois F, Roper J, Joseph N, et al. The effect of H. pylori eradication on meal-associated changes in plasma ghrelin and leptin. *BMC Gastroenterol*. 2011;11:37.

27. Cho I, Blaser MJ, François F, et al. *Helicobacter pylori* and overweight status in the United States: data from the third National Health and nutrition examination survey. *Am J Epidemiol*. 2005;162(6):579–84.

28. Wu MS, Lee WJ, Wang HH, et al. A case-control study of association of *Helicobacter pylori* infection with morbid obesity in Taiwan. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1552–5.