

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-54-59

УДК 616.33–002: 576.8.0077.3

Иммуногистохимические маркеры CDX2, CK20, CK7 в оценке тяжести поражения слизистой оболочки желудка у школьников с гастритом

Вшивков В. А., Поливанова Т. В., Каспаров Э. В., Перетятко О. В.

ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук» — Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, г. Красноярск, 660022, Российская Федерация

Immunohistochemical markers CDX2, CK20, CK7 in the evaluation of severity lesions of the gastric mucosa in schoolchildren with gastritis

V. A. Vshivkov, T. V. Polivanova, E. V. Kasparov, O. V. Peretyatko

Federal Research Center "Krasnoyarsk Science Center" of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences — Scientific Research Institute for Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Для цитирования: Вшивков В. А., Поливанова Т. В., Каспаров Э. В., Перетятко О. В. Иммуногистохимические маркеры CDX2, CK20, CK7 в оценке тяжести поражения слизистой оболочки желудка у школьников с гастритом. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2020;175(3): 54–59. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-54-59

For citation: Vshivkov V. A., Polivanova T. V., Kasparov E. V., Peretyatko O. V. Immunohistochemical markers CDX2, CK20, CK7 in the evaluation of severity lesions of the gastric mucosa in schoolchildren with gastritis. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2020;175(3): 54–59. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-175-3-54-59

✉ Corresponding author:

**Вшивков
Виталий Алексеевич**
Vitaly A. Vshivkov
vitali1983@mail.ru

Вшивков Виталий Алексеевич, клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, старший научный сотрудник, кандидат медицинских наук

Поливанова Тамара Владимировна, клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, главный научный сотрудник, д.м.н.

Каспаров Эдуард Вильямович, директор, д.м.н., профессор

Перетятко Ольга Викторовна, клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых и детей, научный сотрудник

Vitaly A. Vshivkov, Clinical Division of Digestive System Pathology in Adults and Children, Senior scientist, MD; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Tamara V. Polivanova, Clinical Division of Digestive System Pathology in Adults and Children, Chief scientist, MD; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Eduard V. Kasparov, Director, MD, Professor; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5988-1688>

Olga V. Peretyatko, Clinical Division of Digestive System Pathology in Adults and Children, Scientist; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1142-3933>

Резюме

Цель. Изучить ассоциацию CDX2, CK20, CK7 с морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка у детей коренного и пришлого населения Республики Тыва с гастритом.

Материал и методы. Обследованы дети с гастроэнтерологическими жалобами 2 этнических групп: 69 коренных и 34 пришлых, которым проведена эзофагогастродуоденоскопия с забором биопсий из антрального отдела и тела желудка. Диагностика гастрита осуществлялась по модифицированной Сиднейской классификации. *H. pylori* определяли после покраски биопсийных срезов по Гимзе. Иммуногистохимическим методом регистрировали экспрессию биомаркеров (CDX2, CK20, CK7). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 .

Результаты. У 4 школьников Республики Тыва определялась экспрессия CDX2, учитывая тесную связь которого с метаплазией и атрофией в СОЖ у взрослых, его можно рассматривать в качестве маркера и определять группу детей для динамического наблюдения с неблагоприятным прогнозом. Установлена ассоциация экспрессии CK20, CK7 с активностью гастрита, инфицированием *H. pylori*, метаплазией в СОЖ, но более тесно выраженная у тувинцев, что свидетельствует об интенсификации у них пролиферативных процессов в СОЖ. Данный факт объясняет ускорение прогрессирования воспалительного процесса в тело желудка, что, в свою очередь, сопряжено с увеличением риска развития дистрофии и атрофии в СОЖ.

Заключение. CDX2, CK20, CK7 могут выступать биомаркерами развития предраковых состояний желудка у школьников Тывы, особенно у тувинцев. При этом наличие атрофии, метаплазии или белка CDX2 является прогностически неблагоприятным фактором.

Ключевые слова: биомаркеры, дети, этнос, гастрит, метаплазия, инфекция *Helicobacter pylori*

Summary

The aim is study the association of CDX2, CK20, CK7 with morphological changes in the gastric mucosa at children of aboriginal and newcomer population of the Republic of Tuva with gastritis.

Materials and methods. We examined of children with gastroenterological complaints by 2 ethnic groups: 69 aboriginal and 34 immigrants. All underwent esophagogastroduodenoscopy with sampling of biopsies from the antral region and the body of the stomach. Diagnosis of gastritis was carried out according to the modified Sydney classification. *H. pylori* was determined of coloring the biopsies by Gimza. Expression of biomarkers was recorded by immunohistochemical method (CDX2, CK20, CK7). The analysis of the statistical significance of differences in qualitative characteristics was carried out using the criterion χ^2 .

Results. We had determined the expression of CDX2 in 4 schoolchildren in the Republic of Tuva. This is can be examined as a marker for dynamic observation with a poor prognosis, because marker CDX2 tight connect with metaplasia and atrophy in gastric mucosa at adults. Association of the expression of CK20 and CK7 was established with the activity of gastritis, infection *H. pylori*, metaplasia of gastric mucosa, what more expressed by Tuva population. This has been testifying of the intensification proliferative processes in the gastric mucosa. This fact explaining the acceleration of progression the inflammatory process into the body of stomach. All it's associated with an increased risk of dystrophy and atrophy at the gastric mucosa.

Conclusion. CDX2 CK20, CK7 can to act as biomarkers of development the precancerous damage of stomach in schoolchildren of Tuva, especially by Tuvans. The presence of atrophy, metaplasia or CDX2 protein is a prognostically unfavorable factor.

Keywords: biomarkers, children, ethnicity, gastritis, metaplasia, *Helicobacter pylori*

Распространенность патологии гастродуоденальной зоны среди детского населения остается высокой [1–4]. Учитывая, что начальные этапы развития заболеваний желудка и ДПК у большинства взрослых приходится на детский возраст, то становится очевидным, что поиск критериев прогнозирования их течения и активная профилактика должны осуществляться уже в детском возрасте. Эффективные мероприятия по профилактике заболеваний возможны при условиях ясного представления о патомеханизмах их формирования.

Среди заболеваний гастродуоденальной зоны рак желудка является острой проблемой для многих стран: Китая, Японии [5, 6], в том числе и России (Тыва, Бурятия) [7], обусловленной высокой заболеваемостью взрослого населения. Идет активный поиск маркеров ранней диагностики рака желудка и предраковых состояний [8]. Заслуживают внимания, проводимые в последние годы, пока еще немногочисленные исследования о диагностической и прогностической роли молекулярно-биологических маркеров в развитии патологии желудка, в которых показана эффективность CDX2, CK7, MUC5 AC, Ki 67 и др. в диагностике предраковых

изменений слизистой желудка у взрослых пациентов [9]. В последние годы появились данные о возможном использовании в качестве биомаркеров: CDX2, EphA4, MMP3, MIF в диагностике гастритических изменений у детей [10]. Особое внимание обращает транскрипционный фактор кишечной дифференциации CDX2, в норме экспрессируемый в эпителии кишечника [9] и цитокератины CK20, CK7 ввиду того, что данные биологические маркеры, согласно результатов научных исследований, могут быть использованы не только в ранней диагностике рака желудка, но и в оценке тяжести процесса в СОЖ [11], а тем самым, в определенной мере, прогнозировать течение заболеваний. Это особенно актуально для населения территорий с высокой заболеваемостью раком желудка. Следует отметить, что вопрос об использовании CDX2, CK20, CK7 в качестве маркеров предраковых заболеваний желудка изучен крайне недостаточно, особенно в детских популяциях

Цель: изучить ассоциацию CDX2, CK20, CK7 с морфологическими изменениями в слизистой оболочке желудка у детей коренного и пришлого населения Республики Тыва с гастритом.

Материал и методы

Проведено клиническое обследование 471 школьника в возрасте 7–17 лет (тувинцы-монголоиды – 336 детей и европеоиды – 135 детей) в Республике Тыва (2017 г.) с целью выявления гастроэнтерологических жалоб. Мальчиков было 35, девочек – 54.

Затем из числа школьников с гастроинтестинальными жалобами методом случайного отбора обследованы 89 детей (57 коренных и 32 пришлых), которым проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с забором биопсий из слизистой антрального отдела и тела желудка. Половозрастной состав обследованных школьников этнических популяций был идентичен.

Критериями исключения детей из исследования являлись: 1. возраст ребенка младше 7 и старше 17 лет; 2. наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца; 3. наличие хронических заболеваний других органов в стадии обострения; 4. функциональная недостаточность органов и систем организма.

Морфологическое исследование биоптатов включало световую микроскопию после окраски гематоксилин-эозином для оценки выраженности воспалительного процесса в слизистой желудка [12]. Все эндоскопически обследованные дети имели морфологически подтвержденный гастрит. Степень активности гастрита оценивалась по интенсивности нейтрофильной инфильтрации эпителия и/или собственной пластинки. Эндоскопическая и морфологическая диагностика

гастрита выполнялась в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией (1994) [13].

H. pylori исследовали в биоптатах слизистой оболочки желудка после окраски по Гимзе путем световой микроскопии [12].

При иммуногистохимическом определении биомаркеров (CDX2, CK20, CK7) использовались антитела CDX2 (Clone: DAK-CDX2, 1:50), CK20 (Clone: Ks20.8, 1:25) и CK7 (Clone: OV-TL 12/30, 1:50) и система визуализации EnVision Detection Systems Peroxidase/DAB (Дако, Дания). Препараты оценивались с помощью микроскопа «Olympus CX 41» (Япония) с системой визуализации «BBO –3» в соответствии с инструкцией производителя.

В соответствии со статьей 24 Конституции РФ и Хельсинкской Декларацией (1964 г.) все обследованные дети и их родители были ознакомлены с целями, методами и возможными осложнениями в ходе исследований с подписанием информированного согласия на участие в обследовании.

Анализ статистической значимости различий признаков проводили с помощью программы «Statistica 6.1». Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса при наличии признака в группе менее 10, а менее 5 – двусторонний точный критерий Фишера. Статистическая значимость различий признаков оценивалась при $p < 0,05$. Исследование проведено при поддержке Совета по грантам при президенте РФ (МК-2670.2017.7).

Результаты исследования и их обсуждение

Биологические маркеры, являющиеся индикаторами определенных патологических процессов в организме, всегда находятся в поле зрения исследователей. Не исключением являются и маркеры патологии пищеварительной системы: CDX2, CK20, CK7.

Транскрипционный фактор кишечной дифференциации CDX2, в норме экспрессируемый в эпителии кишечника, был положительным в 4 (4,5%) иммуногистохимических препаратах из биопсий слизистой антрального отдела желудка детей (у 3 тувинцев (5,3%) и 1 европеоида (3,1%, $p=0,6404$). Уже сам факт экспрессии CDX2 в СОЖ указывает на необходимость более интенсивного клинического наблюдения за этими детьми в динамике. Основанием для этого является то, что CDX2 у взрослых тесно ассоциирует с атрофией и кишечной метаплазией СОЖ, что стало основанием для предложения использования его в качестве маркера в диагностике данных процессов [10]. В слизистой тела желудка CDX2 не обнаружен.

Цитокератины, являются белками цитоскелета эпителия, по спектру которых можно определить гистогенез рассматриваемой ткани. Результатами исследований доказано, что они позволяют с некоторой долей вероятности прогнозировать на ранних стадиях формирование кишечной метаплазии. При гистохимическом исследовании

у обследованных нами школьников на наличие цитокератина CK7, который отвечает за дифференцировку клеток эпителия желудка, он определялся в 39,3% в слизистой оболочке антрального отдела и в 29,2% в слизистой тела желудка.

Маркер дифференцировки клеток кишечного эпителия CK20, который в норме встречается только в эпителии желез толстого кишечника, так же регистрировался при иммуногистохимическом исследовании в 14,6% в слизистой антрального отдела и 10,1% в теле желудка. Различий в частоте наличия цитокератинов слизистой желудка при исследовании у школьников в этнических популяциях коренного и пришлого населения не установлено.

У 8 (14,0%) тувинцев и 7 (21,9%, $p=0,3431$) европеоидов морфологический субстрат при эндоскопическом исследовании был расценен как гастрит с эрозиями. Связи эрозивной патологии в целом и конкретных ее нозологических форм (эрозивного гастрита и дуоденита) с биомаркерами (CDX2, CK20, CK7) у детей этнических популяций не установлено (табл. 1). Как известно, появление данных субстратов в большей степени ассоциирует с наличием кишечной метаплазии, в том числе на начальных этапах ее формирования, которой предшествует патогенетическим звеном в формировании эрозивно-язвенных поражений гастродуоденальной

зоны у лиц молодого возраста является агрессивное содержимое желудочного сока, которое формируется в большей степени за счет высокой кислотной продукции, которая более выражена в условиях отсутствия структурной перестройки железистого аппарата СОЖ (отсутствие атрофии).

Важнейшим фактором в формировании и прогрессировании гастрита с дальнейшим его прогрессированием до метапластических изменений, что в конечном итоге сопряжено с увеличенным риском канцерогенеза в желудке (каскад Carrea), является инфекция *H. pylori* [14, 15]. Показатели бактериальной инвазии *H. pylori* у обследованных школьников, установленной при морфологическом исследовании СОЖ, показали высокую их инфицированность (57,3%) с тенденцией к превалированию у инфицированных детей цитокератинов (СК20, СК7) в слизистой только тела желудка (табл. 2). Мы предполагаем, что это свидетельствует об интенсификации пролиферативных процессов в эпителии СОЖ у школьников при бактериальной инвазии *H. pylori*, приводящее к атрофии с возможным развитием в последующем кишечной метаплазии.

При изучении этого вопроса в этнических популяциях школьников, было отмечено, что у тувинцев с бактериальной обсемененностью слизистой желудка *H. pylori* в эпителиальных клетках антрального отдела чаще определялась экспрессия цитокератина СК7. Это позволяет говорить о более высоком уровне протекания у них процессов клеточного обновления здесь, в связи с тем, что основным местом колонизации микроорганизма является именно антральный отдел желудка. В пользу этого свидетельствует большая инфицированность коренного населения Тывы уже в школьном возрасте. Обсемененность слизистой желудка бактерией *H. pylori* определялась в 68,4% у тувинцев и 37,6% у европеоидов ($p=0,0047$).

Учитывая, что отправной точкой в формировании метаплазии в слизистой оболочке, так же как и процесса канцерогенеза является гастрит, процесс прогрессирования большинство исследователей связывают с выраженностью активности его течения. При морфологическом исследовании слизистой антрального отдела желудка практически половина обследованных школьников в этнических популяциях имели гастрит с высокой активностью

Популяции	Биомаркеры	Эрозии желудка и ДПК +		Эрозии желудка и ДПК -	
		Абс.	%	Абс.	%
Европеоиды Тывы (Эрозии + =7, Эрозии - =25)	1. CDX2 Анtrum	0	0	1	4,0
	2. СК20 Анtrum	2	28,6	2	8,0
	3. СК7 Анtrum	1	14,3	7	28,0
	4. СК20 Тело	1	14,3	2	8,0
	5. СК7 Тело	2	28,6	4	16,0
Тувинцы (Эрозии + =8, Эрозии - =49)	6. CDX2 Анtrum	0	0	3	6,1
	7. СК20 Анtrum	0	0	9	18,4
	8. СК7 Анtrum	4	50,0	23	46,9
	9. СК20 Тело	0	0	6	12,2
	10. СК7 Тело	4	50,0	16	32,7
Всего (Эрозии + =15 Эрозии - =74)	11. CDX2 Анtrum	0	0	4	5,4
	12. СК20 Анtrum	2	13,3	11	14,9
	13. СК7 Анtrum	5	33,3	30	40,5
	14. СК20 Тело	1	6,7	8	10,8
	15. СК7 Тело	6	40,0	20	27,0

Таблица 1.

Биомаркеры СОЖ у обследованных детей в зависимости от наличия эрозивных дефектов желудка и ДПК

Примечание:

статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия χ^2 .

Table 1.

Biomarkers of mucosa in examined children depending on the presence of erosive defects of the stomach and duodenum

Note:

the statistical significance of the differences is calculated using the criterion χ^2 .

Популяции	Биомаркеры	<i>H. Pylori</i> +		<i>H. Pylori</i> -		P
		Абс.	%	Абс.	%	
Европеоиды Тывы (<i>H. Pylori</i> + =12, <i>H. Pylori</i> - =20)	1. CDX2 Анtrum	0	0	1	5,0	1,0000
	2. СК20 Анtrum	2	16,7	2	10,0	0,6196
	3. СК7 Анtrum	2	16,7	6	30,0	0,6757
	4. СК20 Тело	2	16,7	1	5,0	0,5403
	5. СК7 Тело	3	25,0	3	15,0	0,6471
Тувинцы (<i>H. Pylori</i> + =39, <i>H. Pylori</i> - =18)	6. CDX2 Анtrum	3	7,7	0	0	0,5442
	7. СК20 Анtrum	8	20,5	1	5,6	0,2467
	8. СК7 Анtrum	20	51,3	7	38,9	0,4099
	9. СК20 Тело	6	15,4	0	0	0,1621
	10. СК7 Тело	16	41,0	4	22,2	0,2357
Всего (<i>H. Pylori</i> + =51, <i>H. Pylori</i> - =38)	11. CDX2 Анtrum	3	5,9	1	2,6	0,6329
	12. СК20 Анtrum	10	19,6	3	7,9	0,1423
	13. СК7 Анtrum	22	43,1	13	34,2	0,3938
	14. СК20 Тело	8	15,7	1	2,6	0,0724
	15. СК7 Тело	19	37,3	7	18,4	0,0627
P3-8		0,0475		0,8148		

Таблица 2.

Биомаркеры СОЖ у обследованных детей в зависимости от наличия *H. Pylori*

Примечание:

статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия χ^2 .

Table 2.

Biomarkers of mucosa in examined children depending to from the presence of *H. Pylori*

Note:

the statistical significance of the differences is calculated using the criterion χ^2 .

Таблица 3.

Биомаркеры СОЖ у обследованных детей в зависимости от активности антрального гастрита

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия χ^2 .

Table 3.

Biomarkers of mucosa in examined children depending on the activity of antral gastritis

Note: the statistical significance of the differences is calculated using the criterion χ^2 .

Популяции	Биомаркеры	1 степень		2–3 степень		P
		Абс.	%	Абс.	%	
Европеоиды Тывы (1 ст. =19, 2–3 ст.=13)	1.CDX2 Антрум	1	5,3	0	0	0,8462
	2.СК20 Антрум	1	5,3	3	23,1	0,3409
	3. СК7 Антрум	6	31,6	2	15,4	0,5330
	4. СК20 Тело	1	5,3	2	15,4	0,7284
	5. СК7 Тело	4	21,1	2	15,4	0,9540
Тувинцы (1 ст. =29, 2–3 ст.=28)	6.CDX2 Антрум	2	6,9	1	3,6	0,9751
	7.СК20 Антрум	5	17,2	4	14,3	0,9543
	8. СК7 Антрум	12	41,4	15	53,6	0,3567
	9. СК20 Тело	4	13,8	2	7,1	0,6993
	10. СК7 Тело	5	17,2	15	53,6	0,0056
Всего (1 ст. =48, 2–3 ст.=41)	11.CDX2 Антрум	3	6,3	1	2,4	0,7250
	12.СК20 Антрум	6	12,5	7	17,1	0,5634
	13. СК7 Антрум	18	37,5	17	41,5	0,7028
	14. СК20 Тело	5	10,4	4	9,8	0,8028
	15. СК7 Тело	9	18,8	17	41,5	0,0217
P3–8		0,7031		0,0391		
P5–10		0,9623		0,0391		

Таблица 4.

Биомаркеры СОЖ у обследованных детей в зависимости от активности гастрита тела желудка

Примечание: статистическая значимость различий показателей вычислена при помощи критерия χ^2 .

Table 4.

Biomarkers of mucosa in examined children depending on the activity of gastritis in the body stomach

Note: the statistical significance of the differences is calculated using the criterion χ^2 .

Популяции	Биомаркеры	1 степень		2–3 степень		P
		Абс.	%	Абс.	%	
Европеоиды Тывы (1 ст. =22, 2–3 ст.=10)	1.CDX2 Антрум	1	4,6	0	0	0,6811
	2.СК20 Антрум	1	4,6	3	30,0	0,0793
	3. СК7 Антрум	6	27,3	2	20,0	1,0000
	4. СК20 Тело	1	4,6	2	20,0	0,2238
	5. СК7 Тело	4	18,2	2	20,0	1,0000
Тувинцы (1 ст. =37 2–3 ст.=20)	6.CDX2 Антрум	2	5,4	1	5,0	1,0000
	7.СК20 Антрум	8	21,6	1	5,0	0,1394
	8. СК7 Антрум	15	40,5	12	60,0	0,1784
	9. СК20 Тело	6	16,2	0	0	0,0809
	10. СК7 Тело	9	24,3	11	55,0	0,0401
Всего (1 ст. =59, 2–3 ст.=30)	11.CDX2 Антрум	3	5,1	1	3,3	0,8696
	12.СК20 Антрум	9	15,3	4	13,3	0,9403
	13. СК7 Антрум	21	35,6	14	46,7	0,3120
	14. СК20 Тело	7	11,9	2	6,7	0,7122
	15. СК7 Тело	13	22,0	13	43,3	0,0367
P2–7		0,1337		0,0952		
P3–8		0,4543		0,0576		

(2–3 степень). Анализ показателей экспрессии цитокератинов в зависимости от активности гастрита показал, что у школьников имелась ассоциация активности антрального гастрита с СК7 в теле желудка ($p=0,0217$), сформированная, прежде всего, за счет школьников коренного населения ($p=0,0056$) (табл. 3, 4). К тому же у школьников тувинской популяции с высокоактивным гастритом в антральном отделе зафиксирована здесь экспрессия СК7 и, что еще раз подчеркивает выраженность у них пролиферативных процессов в СОЖ, длительность которых, по нашему мнению, сопряжена с риском формирования атрофии. У школьников-европеоидов ассоциации показателей экспрессии цитокератинов с активностью воспалительного процесса в антральном отделе не установлено.

В теле желудка активность гастрита у обследованных школьников была ниже, чем в антральном от-

деле ($p=0,0922$). Однако прослеживается закономерность в отношении экспрессии СК7, как и в антруме, которая увеличивалась при наличии 2–3 степени активности воспаления в теле желудка ($p=0,0367$). Причем данная ассоциация была обеспечена за счет детей коренного населения ($p=0,0401$). У европеоидов ассоциации цитокератина с активностью гастрита в теле желудка не установлено.

Кроме того, анализируя вопрос об ассоциации экспрессии цитокератинов с тяжестью поражения гастродуоденальной зоны, нельзя не отметить, что у двух детей-тувинцев при морфологическом исследовании определялась кишечная метаплазия и у обоих детей определялась экспрессия СК7. При этом оба ребенка были инфицированы *H. pylori*.

Данный вопрос нуждается в дальнейшем изучении, в том числе с позиции течения патологического процесса в онтогенезе.

Заключение

Таким образом, у школьников Республики Тыва имеется ассоциация, но разной выраженности, экспрессии белков CDX2, CK20, CK7 с активностью гастрита, инфицированием *H. pylori*, метаплазией. Кроме того отмечена более тесная ассоциация этих процессов у коренных школьников. Учитывая большую предрасположенность к раку желудка коренного населения, полученные данные позволяют говорить, что она закладывается уже в школьном возрасте, и которая характеризуется активностью пролиферативных процессов

с прогрессированием процесса в тело желудка у коренных школьников, что сопряжено с увеличением риска развития дистрофических изменений и атрофии в СОЖ. В этой связи CDX2, CK20, CK7 могут выступать биомаркерами развития предраковых заболеваний у школьников Тывы, особенно у тувинцев. Наличие атрофии, кишечной метаплазии и экспрессии CDX2 независимо от хеликобактерного статуса указывают на необходимость более интенсивного клинического наблюдения в этой детской группе.

Литература | References

1. Шербаков П. Л. Современные проблемы подростковой гастроэнтерологии. Педиатрия. 2010;2:6–11. Shcherbakov P. L. Sovremennyye problemy podrostkovoy gastroenterologii [Modern problems of teenage gastroenterology]. *Pediatrics*, 2010, vol. 89, no. 2, pp. 6–11.
2. Маланичева Т. Г., Зиятдинова Н. В., Денисова С. Н. Распространенность заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта у детей раннего и дошкольного возраста. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012;1:55–58. Malanicheva T. G., Ziatdinova N. V., Denisova S. N. Prevalence of upper gastrointestinal tract diseases in infants and preschool children. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2012;1:55–58.
3. Поливанова Т. В., Вшивков В. А., Муравьева Н. Г. Гистоархитектоника коллагеновых волокон в слизистой желудка у школьников с синдромом диспепсии. Забайкальский медицинский вестник. 2015;2:94–98. Polivanova T. V., Vshivkov V. A., Muravieva N. G. Architectonic histology of collagen fibers in stomach mucosa in schoolchildren with dyspepsia syndrome. *Transbaikalian Medical Bulletin*. 2015;2:94–98.
4. Воробьева А. В. Особенности течения хронического гастродуоденита у детей/ Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2016;10(1):229–234. <https://doi.org/10.12737/18573>. Vorobiyova A. V. The peculiarities of chronic gastro-duodenitis in children (literature review). *Journal of New Medical Technologies. Electronic edition*. 2016;10(1):229–234. <https://doi.org/10.12737/18573>.
5. Zhu C., Ren C., Han J. et al. A five-microRNA panel in plasma was identified as potential biomarker for early detection of gastric cancer. *Br J Cancer*. 2014;110(9):2291–9. doi: 10.1038/bjc.2014.119.
6. Ueda J., Goshō M., Inui Y. et al. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection by birth year and geographic area in Japan. *Helicobacter*. 2014;19(2):105–110. doi: 10.1111/hel.12110.
7. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Сибирский онкологический журнал. 2017;16(3):5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11. Axel E. M. Gastrointestinal cancer statistics. *Siberian Journal of Oncology*. 2017; 16 (3): 5–11. doi: 10.21294/1814-4861-2017-3-5-11.
8. Abbas M., Habib M., Naveed M. et al. The relevance of gastric cancer biomarkers in prognosis and pre- and post-chemotherapy in clinical practice. *Biomed Pharmacother*. 2017;95:1082–1090. doi: 10.1016/j.biopha.2017.09.032.
9. Вернигородский С. В. Молекулярно-биологические маркеры в диагностике и прогнозе кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка // Российский медико-биологический вестник им. академика И. П. Павлова. 2013;1:11–17. Vernygorodskiy S. V. Molecular and biological markers in the diagnosis and prognosis of the gastric mucosa intestinal metaplasia. *I. P. Pavlov Russian medical biological herald*. 2013;1:11–17.
10. Villarreal-Calderon R., Luévano-González A., Aragón-Flores M. et al. Antral atrophy, intestinal metaplasia, and preneoplastic markers in Mexican children with *Helicobacter pylori*-positive and *Helicobacter pylori*-negative gastritis. *Ann Diagn Pathol*. 2014;18(3):129–35. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2014.02.003.
11. Todorovic V., Sokic-Milutinovic A., Drndarevic N. et al. Expression of cytokeratins in *Helicobacter pylori*-associated chronic gastritis of adult patients infected with cagA+ strains: an immunohistochemical study. *World J Gastroenterol*. 2006;12(12):1865–73.
12. Аруин Л. И., Кононов А. В., Мозговой С. И. Международная классификация хронического гастрита: что следует принять и что вызывает сомнения? Архив патологии. 2009;71(4):11–17. Aruin L. I., Kononov A. V., Mozgovoï S. I. International classification of chronic gastritis: what should be taken and what is in doubt. *Archive of Pathology*. 2009;71(4):11–17.
13. Dixon M. F., Genta R. M., Yardley J. H. Histological classification of gastritis and *Helicobacter pylori* infection: an agreement at last? The International Workshop on the Histopathology of Gastritis. *Helicobacter*. 1997;2(1):17–24.
14. Valenzuela M. A., Canales J., Corvalán A. H., Quest A. F. *Helicobacter pylori*-induced inflammation and epigenetic changes during gastric carcinogenesis. *World J Gastroenterol*. 2015;21(45):12742–56. doi: 10.3748/wjg.v21.i45.12742.
15. Noto J. M., Peek R. M. The gastric microbiome, its interaction with *Helicobacter pylori*, and its potential role in the progression to stomach cancer. *PLoS Pathog*. 2017;13(10):e1006573. doi: 10.1371/journal.ppat.1006573.