

© ВШИВКОВ В.А., ПОЛИВАНОВА Т.В., 2024
УДК 616.33-002:575-576/571.27

Вшивков В.А., Поливанова Т.В.

Изменения экспрессии белка CDX2 и цитокератинов CK20, CK7 в слизистой оболочке желудка у школьников с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом

Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» Сибирского отделения Российской академии наук, 660022, Красноярск, Россия

Резюме

Введение. Влияние таких канцерогенных факторов, как бактериальная инвазия *Helicobacter pylori*, на экспрессию цитокератинов CK20, CK7 и распределение белка CDX2 в эпителии слизистой оболочки (СО) желудка и патофизиологическая значимость этих процессов изучены недостаточно.

Цель: определить изменения распределения белка CDX2 и экспрессии цитокератинов CK20, CK7 в СО желудка у школьников с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Материалы и методы. Проведена эзофагогастродуоденоскопия с биопсией СО желудка у 89 детей в возрасте 7–17 лет с *H. pylori*-ассоциированным гастритом. Диагноз подтверждён морфологическим методом, определено наличие инфицирования *H. pylori*. Иммуногистохимически исследованы биоптаты для выявления белков CDX2, CK20, CK7 в эпителии СО желудка.

Результаты. Выраженная экспрессия CK7 чаще выявлялась в СО тела желудка школьников 7–11 лет при *H. pylori*-ассоциированном гастрите по сравнению с обследованными без *H. pylori* ($p = 0,003$) и с инфицированными школьниками 12–17 лет ($p = 0,017$). Установлены различия экспрессии CK20 в СО антрального отдела желудка, которая у неинфицированных девочек была ниже, чем у девочек с бактериальной инвазией ($p = 0,024$). Также у девочек с *H. pylori* в СО тела желудка была выше экспрессия CK7 ($p = 0,045$). Отмечено усиление среди неинфицированных детей экспрессии CK20 в СО антрального отдела у мальчиков в сравнении с девочками, в большей степени это касалось старшей возрастной группы ($p = 0,006$). Усиление экспрессии CK7 у школьников младшей возрастной группы прежде всего касалось инфицированных *H. pylori* девочек в обоих отделах желудка. В СО тела желудка выявлен также самый высокий уровень CK7 при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у девочек 7–11 лет ($p = 0,004$). Ассоциации белка CDX2 с инвазией *H. pylori* не установлено.

Заключение. При *H. pylori*-ассоциированном гастрите у школьников в эпителии СО желудка установлена экспрессия CK20, CK7 и CDX2, её выраженность тесно связана с полом и возрастом пациентов.

Ключевые слова: дети; гастрит; *Helicobacter pylori*; биомаркеры; иммуногистохимия

Для цитирования: Вшивков В.А., Поливанова Т.В. Изменения экспрессии белка CDX2 и цитокератинов CK20, CK7 в слизистой оболочке желудка у школьников с *Helicobacter pylori*-ассоциированным гастритом. *Российский педиатрический журнал*. 2024; 27(3): 168–172. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-168-172> <https://elibrary.ru/wipoeoh>

Для корреспонденции: Поливанова Тамара Владимировна, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., клиническое отделение патологии пищеварительной системы у взрослых и детей «НИИ медицинских проблем Севера — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН», tamara-polivanova@yandex.ru

Участие авторов: Вшивков В.А., Поливанова Т.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, редактирование; Вшивков В.А. — статистическая обработка; Поливанова Т.В. — написание текста. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 06.05.2024
Принята к печати 11.06.2024
Опубликована 12.07.2024

Vitaliy A. Vshivkov, Tamara V. Polivanova

Changes in the CDX2 protein and cytokeratins CK20, K7 expression in the gastric mucosa in schoolchildren with *Helicobacter pylori*-associated gastritis

Scientific Research Institute for Medical Problems of the North of Federal Research Centre «Krasnoyarsk Scientific Centre» Siberian Division of Russian Academy of Sciences, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation

Summary

The effect of carcinogenic factors such as bacterial invasion of *Helicobacter pylori* on the expression of CK20, CK7 cytokeratins and the distribution of CDX2 protein in the epithelium of the gastric mucosa (CO) and the pathophysiological significance of these processes have not yet been sufficiently studied. **Aim:** to determine changes in the distribution of CDX2 protein and the expression of cytokeratins CK20, K7 in the gastric mucosa in schoolchildren with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. To evaluate the association between the expression of CDX2 and cytokeratins CK20, CK7 in the epithelium of the gastric mucosa in schoolchildren with gastritis under conditions of bacterial invasion by *H. pylori*.

Materials and methods. Esophagogastroduodenoscopy was performed with taking biopsies from the gastric mucosa in eighty nine 7–17 years children with gastroenterological complaints. The morphological method confirmed the diagnosis of gastritis and determined the presence of *H. pylori* infection. Biopsies were examined immunohistochemically to identify the proteins CDX2, CK20, CK7 in the gastric epithelium.

Results. A more pronounced expression of CK7 was noted in the body of the stomach with *H. pylori*-associated gastritis in 7–11 year schoolchildren, in comparison with those examined without *H. pylori* ($p = 0.003$) and with infected 12–17 years school-

children ($p = 0.017$). There were revealed differences in the expression of CK20 in the antrum, which were absent in uninfected girls and were lower than in girls with bacterial invasion ($p = 0.024$). Also in girls with *H. pylori* and in the body of the stomach, CK7 expression was higher ($p = 0.045$). Among uninfected patients, there was an increase in CK20 expression in the antrum in boys compared to girls, and to greater extent, this concerned the older age group ($p = 0.006$). While the increased expression of CK7 in schoolchildren of the younger age group primarily affected girls infected with *H. pylori* in both parts of the stomach. In the body of the stomach, the highest level of CK7 was also observed in *H. pylori*-associated gastritis 7–11 years old girls ($p = 0.004$). The association of CDX2 with *H. pylori* invasion has not been established.

Conclusion. Thus, in schoolchildren with gastritis, there was detected an expression of CK20, CK7 and CDX2 in the epithelium of the gastric mucosa, with features of its severity and a close association with the gender and age characteristics of the child.

Keywords: children; gastritis; *Helicobacter pylori*; biomarkers; immunohistochemistry

For citation: Vshivkov V.A., Polivanova T.V. Changes in the CDX2 protein and cytokeratins CK20, K7 expression of in the gastric mucosa in schoolchildren with *Helicobacter pylori*-associated gastritis. *Rossiyskiy Pediatricheskiy Zhurnal (Russian Pediatric Journal)*. 2024; 27(3): 168–172. (in Russian). <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2024-27-3-168-172> <https://elibrary.ru/wipoeh>

For correspondence: Tamara V. Polivanova, MD, PhD, DSci., Chief scientist, Clinical division of pathology of digestive system in adults and children, 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, tamara-polivanova@yandex.ru

Contribution: Vshivkov V.A., Polivanova T.V. — concept and design of the study, data collection and processing, editing the text; Vshivkov V.A. — statistical processing of the data; Polivanova T.V. — writing the text. All co-authors — approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article.

Information about the authors:

Vshivkov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1410-8747>

Polivanova T.V., <https://orcid.org/0000-0003-3842-9147>

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: May 06, 2024

Accepted: June 11, 2024

Published: July 12, 2024

Введение

Патогенетическое значение *Helicobacter pylori* в возникновении и прогрессировании гастрита давно признано. Подчёркивается особо негативное значение инфекции в процессах противостояния канцерогенам 1-го порядка [1–5]. Это предопределяет особое внимание к этой инфекции в плане необходимости и эффективности лечения. Однако нет понимания, чем обусловлены различия течения воспалительного процесса в слизистой оболочке (СО) желудка, приводящие к канцерогенезу в желудке у пациентов при бактериальной инвазии *H. pylori*, даже при инфицировании единым высокопатогенным штаммом [5–7]. Пока неясна специфика биохимических, иммунных реакций и морфологических проявлений гастрита в различные возрастные периоды у пациентов в случаях формирования и прогрессирования рака желудка. Выявление биомаркеров и понимание этих процессов может помочь в выстраивании эффективной системы профилактики предраковых состояний и рака желудка и своевременной их диагностике. К морфологическим биомаркерам в СО желудка причислены белок CDX2 и цитокератины CK20, CK7. Выявлено усиление экспрессии данных белков в процессе канцерогенеза при различной локализации [6–8]. Предлагается рассматривать их экспрессию в СО иммуногистохимическими маркерами предраковых состояний и критериями морфологической выраженности активности гастрита, в том числе и у детей [9–13]. Влияние факторов с канцерогенным эффектом, к которым относится непосредственно *H. pylori*, на экспрессию цитокератинов CK20, CK7 и CDX2 в эпителии СОЖ и их патофизиологическая значимость изучены ещё недостаточно [14–16]. Хотя такие исследования могут представить данные о потенциальной значимости использования CDX2, CK20, CK7 в качестве иммуно-

гистохимических маркеров вероятности возникновения предраковых заболеваний желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у детей [17–19].

Цель: определить изменения распределения белка CDX2 и экспрессии цитокератинов CK20, CK7 в СО желудка у школьников с *H. pylori*-ассоциированным гастритом.

Материалы и методы

Исследование проводили в регионе с высокой заболеваемостью раком желудка (Республика Тыва) в два этапа. На 1-м этапе осуществляли поперечное скрининговое обследование со сбором гастроэнтерологических жалоб и анамнестических данных у 471 школьника в возрасте 7–17 лет. На 2-м этапе методом случайного отбора сформированы группы школьников с гастроэнтерологическими жалобами, которым проведено эндоскопическое исследование верхних отделов желудочно-кишечного тракта с биопсией СО антрального отдела и тела желудка для морфологического и иммуногистохимического анализа. Всего инструментальное обследование с морфологическим подтверждением диагноза «гастрит» проведено 89 школьникам (35 мальчиков и 54 девочки; 7–11 лет — 26 детей, 12–17 лет — 63 ребёнка).

Критерии исключения детей из исследования:

- возраст ребёнка младше 7 и старше 17 лет;
- наличие острых воспалительных заболеваний в течение последнего месяца;
- наличие хронических заболеваний других органов в стадии обострения;
- функциональная недостаточность органов и систем организма;
- наличие аллергических заболеваний;
- отсутствие морфологических признаков гастрита.

Эндоскопическую и морфологическую диагностику гастрита выполняли в соответствии с модифицированной Сиднейской классификацией [14]. Морфологическая оценка наличия и выраженности воспалительного процесса в СО желудка включала световую микроскопию биопсийных срезов после окраски гематоксилином и эозином [15]. Морфологическая диагностика *H. pylori* инфекции осуществлялась после окраски биопсийных срезов по Гимзе. Иммуногистохимически исследованы биоптаты СО антрального отдела и тела желудка у 89 школьников. При этом для выявления белков CDX2, CK20, CK7 в эпителии СО желудка использовали антитела CDX2 (Clone: DAK-CDX2, 1:50), CK20 (Clone: Ks20.8, 1 : 25) и CK7 (Clone: OV-TL 12/30, 1 : 50) и систему визуализации «EnVision Detection Systems Peroxidase/DAB» («Dako»). Препараты оценивали с помощью микроскопа «Olympus CX 41» с системой визуализации «БВО-3».

Все обследованные дети и их родители подписали добровольное информированное согласие на участие в обследовании. Дизайн и методы исследования одобрены независимым локальным этическим комитетом.

Все полученные данные обработаны статистически в программе «SPSS v. 23.0» («StatSoft Inc.»). Анализ статистической значимости различий качественных признаков проведен с помощью критерия χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Установлено, что у школьников, инфицированных *H. pylori*, течение гастрита сопровождается незначимым усилением экспрессии CK20 и CK7 в СО тела желудка, что можно характеризовать как выраженную тенденцию ($p = 0,072$ и $p = 0,063$ соответственно) (табл. 1). При этом неожиданным был факт наибольшей экспрессии CK7 в СО тела желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у школьников младшей возрастной группы, показатели которой были выше, чем у инфицированных школьников старшей возрастной группы ($p = 0,017$) и у школьников аналогичного возраста без бактериальной инвазии ($p = 0,003$) (табл. 2). Кроме того, у них отмечена тенденция к увеличению экспрессии CK7 и в СО антрального отдела в отличие от младших школьников без бактериальной инвазии ($p = 0,093$). У школьников старшей возрастной группы различия показателей экспрессии CK7 в зависимости от инфицирования были минимальными ($p = 0,577$). Ассоциации уровней экспрессии других изучаемых белков с бактериальной инвазией *H. pylori* у школьников не установлено.

Важным фактором, влияющим на прогрессирование *H. pylori*-ассоциированного гастрита, является пол пациента (табл. 3). Нами установлена специфика экспрессии белка CK20 у мальчиков и девочек с гастритом, которая различалась в СО антрального отдела желудка ($p = 0,008$). При этом у неинфицированных девочек она была ниже, чем у девочек с бактериальной инвазией ($p = 0,024$). Также у девочек и в СО тела желудка в зависимости от инфицирования *H. pylori* выявлены различия показателей экспрессии CK7, которая была увеличена при бактериальной инвазии ($p = 0,045$). Особенности экспрессии CK7 при инфицировании *H. pylori* школьников разных возрастных групп в зависимости от пола обследованных не было.

Отмеченное среди неинфицированных детей усиление экспрессии CK20 в эпителии СО антрального отдела у мальчиков в сравнении с девочками в большей степени касалось старшей возрастной группы школьников ($p = 0,006$). При этом усиление экспрессии CK7 у школьников младшей возрастной группы прежде всего касалось инфицированных *H. pylori* девочек, и наблюдалось у них, помимо антрального отдела, и в теле желудка. Кроме того, в антруме наличие экспрессии CK7 у них было выше, чем у инфицированных девочек старшего возраста ($p = 0,114$) и неинфицированных школьниц младшего возраста ($p = 0,039$). Среди неинфицированных детей, напротив, усиление экспрессии CK7 у девочек в большей мере наблюдалось в старшей возрастной группе ($p = 0,030$). В СО тела желудка также выявлен высокий уровень экспрессии CK7 при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у девочек младшей возрастной группы (при сравнении с инфицированными старшими школьницами ($p = 0,004$) и при сравнении со школьницами младшей возрастной группы без инфекции, $p = 0,004$).

Обсуждение

Ранее нами было установлено, что инфицирование *H. pylori* существенно утяжеляет воспалительный процесс в СО антрального отдела желудка [12, 17]. Вместе с тем показано, что экспрессия белков CK20, CK7 и CDX2 тесно связана с процессом канцерогенеза в СО желудка. Эта связь прослеживается при формировании предраковых состояний желудка, в том числе у детей [6, 9, 10, 13]. Наши данные свидетельствуют о том, что усиление экспрессии в эпителии СО желудка белка CDX2 при гастрите у детей определяется не часто. Экспрессия цитокератинов CK20, CK7 в эпителии СО желудка при *H. pylori*-ассоциированном гастрите у детей школьного возраста — нередкое явление, особенно это касается CK7. Выявленные различия показателей экспрессии CK20, CK7 в СО желудка у школьников тесным образом связаны с их полом и возрастом. Нами установлено усиление экспрессии CK20 в эпителии СО инфицированных *H. pylori* девочек и тела, и в антрального отдела желудка. При этом значимые различия усиления экспрессии белка CK7 отмечены в большей степени у младших детей, чаще у школьниц. Цитокератины принято считать высоконсервативными белками, обладающими функционально целенаправленным влиянием на процессы

Таблица 1 / Table 1
Изменения экспрессии цитокератинов CK20, CK7
и белка CDX2 в СО желудка у школьников
с *H. pylori*-ассоциированным гастритом

Changes in the expression of cytokeratins CK20, K7 and CDX2
protein in the gastric mucosa in schoolchildren with
H. pylori-associated gastritis

Биомаркеры Biomarkers	<i>H. pylori</i> + (n = 51)		<i>H. pylori</i> - (n = 38)		p
	абс.	%	абс.	%	
CDX2 анtrum CDX2 antrum	3	5,9	1	2,6	0,633
CK20 анtrum CK20 antrum	10	19,6	3	7,9	0,142
CK7 анtrum CK7 antrum	22	43,1	13	34,2	0,394
CK20 тело CK20 body	8	15,7	1	2,6	0,072
CK7 тело CK7 body	19	37,3	7	18,4	0,063

Таблица 2 / Table 2

Изменения экспрессии цитокератинов CK20, CK7 и белка CDX2 в СО желудка у школьников с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в зависимости от возраста
Changes in the expression of CK20, K7 cytokeratins and CDX2 protein in the gastric mucosa in schoolchildren with *H. pylori*-associated gastritis, depending on age

Биомаркеры Biomarkers	<i>H. pylori</i> +				<i>H. pylori</i> –				<i>p</i>
	1 — 7–11 лет 7–11 years (<i>n</i> = 10)		2 — 12–17 лет 12–17 years (<i>n</i> = 41)		3 — 7–11 лет 7–11 years (<i>n</i> = 16)		4 — 12–17 лет 12–17 years (<i>n</i> = 22)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
CDX2 антрум CDX2 antrum	0	0	3	7,3	0	0	1	4,5	$p_{1-2} = 0,378$ $p_{3-4} = 0,387$ $p_{2-4} = 0,667$
CK20 антрум CK20 antrum	1	10,0	9	22,0	0	0	3	13,6	$p_{1-2} = 0,393$ $p_{1-3} = 0,197$ $p_{3-4} = 0,124$ $p_{2-4} = 0,423$
CK7 антрум CK7 antrum	5	50,0	17	41,5	3	18,8	10	45,5	$p_{1-2} = 0,625$ $p_{1-3} = 0,093$ $p_{3-4} = 0,087$ $p_{2-4} = 0,760$
CK20 тело CK20 body	1	10,0	7	17,1	0	0	1	4,5	$p_{1-2} = 0,581$ $p_{1-3} = 0,197$ $p_{3-4} = 0,387$ $p_{2-4} = 0,155$
CK7 тело CK7 body	7	70,0	12	29,3	2	12,5	5	22,7	$p_{1-2} = 0,017$ $p_{1-3} = 0,003$ $p_{3-4} = 0,422$ $p_{2-4} = 0,577$

Таблица 3 / Table 3

Изменения экспрессии цитокератинов CK20, CK7 и белка CDX2 в СО желудка у школьников с *H. pylori*-ассоциированным гастритом в зависимости от пола
Changes in the expression of CK20, K7 cytokeratins and CDX2 protein in the gastric mucosa in schoolchildren with *H. pylori*-associated gastritis, depending on gender

Биомаркеры Biomarkers	<i>H. pylori</i> +				<i>H. pylori</i> –				<i>p</i>
	1 — мальчики boys (<i>n</i> = 23)		2 — девочки girls (<i>n</i> = 28)		3 — мальчики boys (<i>n</i> = 12)		4 — девочки girls (<i>n</i> = 26)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
CDX2 антрум CDX2 antrum	2	8,7	1	3,6	1	8,3	0	0	$p_{1-2} = 0,439$ $p_{1-3} = 0,971$ $p_{3-4} = 0,136$ $p_{2-4} = 0,331$
CK20 антрум CK20 antrum	5	21,7	5	17,9	3	25,0	0	0	$p_{1-2} = 0,728$ $p_{1-3} = 0,827$ $p_{3-4} = 0,008$ $p_{2-4} = 0,024$
CK7 антрум CK7 antrum	11	47,8	11	39,3	4	33,3	9	34,6	$p_{1-2} = 0,540$ $p_{1-3} = 0,411$ $p_{3-4} = 0,938$ $p_{2-4} = 0,723$
CK20 тело CK20 body	4	17,4	4	14,3	1	8,3	0	0	$p_{1-2} = 0,762$ $p_{1-3} = 0,467$ $p_{3-4} = 0,136$ $p_{2-4} = 0,045$
CK7 тело CK7 body	9	39,1	10	35,7	2	16,7	5	19,2	$p_{1-2} = 0,802$ $p_{1-3} = 0,171$ $p_{3-4} = 0,850$ $p_{2-4} = 0,177$

пролиферации и дифференцировки эпителиальных клеток СО [10, 20]. Исходя из этого можно полагать, что часть отмеченных особенностей экспрессии этих белков в СО желудка у школьников с гастритом может быть обусловлена активацией пролиферативных процессов, связанных с интенсивным ростом детей, которые проявляются при

инфекции *H. pylori*. Взаимодействие этих факторов даёт некоторую мозаичность усиления экспрессии данных белков. Также в формирование усиления экспрессии белков CK20 и CK7 в младшей возрастной группе вносят вклад пролиферативные процессы, обусловленные возрастом и полом ребёнка.

Заключение

У школьников при *H. pylori*-ассоциированном гастрите в эпителии СО желудка выявлена экспрессия цитокератинов СК20, СК7 и белка CDX2 с особенностями её выраженности для каждого белка и ассоциацией с полом и возрастом больных детей. Эти данные представляются необходимыми в условиях риска формирования аденокарциномы желудка у конкретного больного, повышая прогностическую ценность определения экспрессии этих белков [21].

Благодарность. Авторы выражают благодарность канд. биол. наук О.В. Перетяго за проведение иммуногистохимического исследования биоптатов.

Литература

(п.п. 1–9; 11; 13–21 см. References)

10. Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Кононов А.В. Белок CDX2 как суррогатный маркер атрофии слизистой оболочки желудка. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2021; 10(3): 60–7. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67> <https://elibrary.ru/bovnue>
12. Поливанова Т.В., Каспаров Э.В., Вшивков В.А. Возрастные особенности активности гастрита у школьников с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. *Российский педиатрический журнал*. 2022; 25(2): 116–20. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-116-120> <https://elibrary.ru/cmcpqxj>

References

1. Toh J.W.T., Wilson R.B. Pathways of gastric carcinogenesis, *Helicobacter pylori* virulence and interactions with antioxidant systems, vitamin C and phytochemicals. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21(17): 6451. <https://doi.org/10.3390/ijms21176451>
2. Muzahed. *Helicobacter pylori* oncogenicity: mechanism, prevention, and risk factors. *Sci. World J.* 2020; 2020: 3018326. <https://doi.org/10.1155/2020/3018326>
3. Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J. Dig. Dis.* 2012; 13(1): 2–9. <https://doi.org/10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x>
4. Kotileva K., Bontems P., Touati E. Epidemiology, diagnosis and risk factors of *Helicobacter pylori* infection. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2019; 1149: 17–33. https://doi.org/10.1007/5584_2019_357
5. Kumar S., Patel G.K., Ghoshal U.C. *Helicobacter pylori*-induced inflammation: Possible factors modulating the risk of gastric cancer. *Pathogens*. 2021; 10(9): 1099. <https://doi.org/10.3390/pathogens10091099>
6. Mommersteeg M.C., Yu J., Peppelenbosch M.P., Fuhler G.M. Genetic host factors in *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis: Emerging new paradigms. *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer*. 2018; 1869(1): 42–52. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2017.11.003>
7. Ye D.M., Xu G., Ma W., Li Y., Luo W., Xiao Y., et al. Significant function and research progress of biomarkers in gastric cancer. *Oncol. Lett.* 2020; 19(1): 17–29. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11078>
8. Nayak J., Mohanty P., Lenka A., Sahoo N., Agrawala S., Panigrahi S.K. Histopathological and immunohistochemical evaluation of CDX2 and Ki67 in colorectal lesions with their expression pattern in different histologic variants, grade, and stage of colorectal carcinomas. *J. Microsc. Ultrastruct.* 2021; 9(4): 183–9. https://doi.org/10.4103/JMAU.JMAU_69_20
9. Němejcová K., Šafanda A., Bártů M.K., Michálková R., Droženová J., Fabian P., et al. A comprehensive immunohistochemical analysis of 26 markers in 250 cases of serous ovarian tumors. *Diagn. Pathol.* 2023; 18(1): 32. <https://doi.org/10.1186/s13000-023-01317-9>

10. Parygina M.N., Mozgovoi S.I., Shimanskaya A.G., Kononov A.V. CDX2 protein as a surrogate marker of gastric mucosal atrophy. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2021; 10(3): 60–7. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67> <https://elibrary.ru/bovnue> (in Russian)
11. Wang Y.K., Ran D.M., Li Y.Y., Zhu C.Y., Zhang R.B., Jiang B., et al. Histopathological features of glandular atrophy of the lamina propria of the gastric mucosa during its occurrence and development. *BMC Gastroenterol.* 2023; 23(1): 395. <https://doi.org/10.1186/s12876-023-03033-6>
12. Polivanova T.V., Kasparov E.V., Vshivkov V.A. Age-related features of gastritis activity in schoolchildren with gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2022; 25(2): 116–20. <https://doi.org/10.46563/1560-9561-2022-25-2-116-120> <https://elibrary.ru/cmcpqxj> (in Russian)
13. Todorovic V., Sokic-Milutinovic A., Drndarevic N., Micev M., Mitrovic O., Nikolic I., 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. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i12.1865>
14. Villarreal-Calderon R., Luévano-González A., Aragón-Flores M., Zhu H., Yuan Y., Xiang Q., 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. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2014.02.003>
15. 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(Suppl. 1): S17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.1997.06b09.x>
16. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353–67. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-309252>
17. Liou J.M., Malfertheiner P., Lee Y.C., Sheu B.S., Sugano K., Cheng H.C., et al. Screening and eradication of *Helicobacter pylori* for gastric cancer prevention: the Taipei global consensus. *Gut*. 2020; 69(12): 2093–112. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322368>
18. Toyoshima O., Nishizawa T., Koike K. Endoscopic Kyoto classification of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer risk diagnosis. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26(5): 466–77. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i5.466>
19. Kaur R., Leon Guevara C. Addressing challenges in standardizing *Helicobacter pylori* treatment protocols: importance and review. *Cureus*. 2024; 16(4): e59394. <https://doi.org/10.7759/cureus.59394>
20. Luo H.T., Liang C.X., Luo R.C., Gu W.G. Identification of relevant prognostic values of cytokeratin 20 and cytokeratin 7 expressions in lung cancer. *Biosci. Rep.* 2017; 37(6): BSR20171086. <https://doi.org/10.1042/BSR20171086>
21. Xu H.M., Han Y., Liu Z.C., Yin Z.Y., Wang M.Y., Yu C., et al. *Helicobacter pylori* treatment and gastric cancer risk among individuals with high genetic risk for gastric cancer. *JAMA Netw. Open*. 2024; 7(5): e2413708. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.13708>

Сведения об авторах:

Вшивков Виталий Алексеевич, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей «НИИ медицинских проблем Севера» — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН», vitali1983@mail.ru; **Поливанова Тамара Владимировна**, доктор мед. наук, гл. науч. сотр. клинического отделения патологии пищеварительной системы у взрослых и детей «НИИ медицинских проблем Севера» — обособленное подразделение ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр» СО РАН», tamara-polivanova@yandex.ru