

PDCD4 И CDX-2 КАК ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ АТРОФИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ

В.А. Рубцов¹, А.Г. Шиманская², М.Н. Парыгина³, С.И. Мозговой⁴, Е.Г. Поморгайло⁵,
А.В. Кононов⁶

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

¹ rubtsov.omgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>

² shimanskaya.anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

³ mariyakern@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>

⁴ simozgovoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

⁵ elenapom@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>

⁶ ogmapath@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Аннотация

Введение. Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка представляет собой важную проблему, от решения которой зависит возможность осуществления вторичной профилактики рака желудка. Возможным путем решения выступает применение иммуногистохимических маркеров – белков, ассоциированных с клеточной перестройкой слизистой оболочки желудка, PDCD4 и CDX2. **Цель работы** – оценка возможности использования иммуногистохимических маркеров PDCD4 и CDX-2 для диагностики атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, повышения информативности биопсийного исследования. **Материалы и методы.** Объект исследования – 155 случаев биопсийного исследования слизистой оболочки желудка пациентов с хроническим гастритом (5 фрагментов на случай – 775 биоптатов). Была проведена сравнительная полуколичественная оценка иммуногистохимической экспрессии CDX2, PDCD4 при разных стадиях хронического гастрита. Для оценки корреляционной взаимосвязи использовался коэффициент корреляции Спирмена. **Результаты.** Статистически значимые отличия в уровне PDCD4 в исследуемых образцах в зависимости от стадии хронического гастрита отсутствовали, $p=0,06$. Статистически достоверное повышение индекса CDX2_{сумм} при прогрессировании стадии хронического атрофического гастрита ($p=0,005$), продемонстрировало выраженную положительную корреляционную взаимосвязь $r=0,70$ ($p<0,01$). **Обсуждение.** Согласно полученным результатам, показано, что падение продукции белка PDCD4 не происходит при прогрессировании выраженности атрофии. Вспомогательное использование иммуногистохимического маркера CDX2 способно дать представление о наличии и выраженности как метапластических, так и абсолютных атрофических изменений слизистой оболочки желудка. **Заключение.** Одинаково высокий уровень индекса белка PDCD4 в слизистой оболочке желудка при различных стадиях хронического гастрита исключает возможность его использования в качестве иммуногистохимического маркера атрофии. Индекс полуколичественной иммуногистохимической оценки белка CDX2 может быть использован в качестве дополнительного маркера в системе поддержки принятия решений при оценке атрофических изменений в слизистой оболочке желудка. **Ключевые слова:** хронический гастрит, PDCD4, CDX2, атрофия слизистой оболочки желудка.

Для цитирования: Рубцов В.А., Шиманская А.Г., Парыгина М.Н. с соавт. PDCD4 и CDX-2 как иммуногистохимические маркеры атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):40-48. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-40-48>.

PDCD4 AND CDX-2 AS IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS OF GASTRIC MUCOSA ATROPHY IN CHRONIC GASTRITIS

V.A. Rubtsov¹, A.G. Shimanskaya², M.N. Parygina³, S.I. Mozgovoi⁴, E.G. Pomorgailo⁵, A.V. Kononov⁶

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹ rubtsov.omgmu@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>

² shimanskaya.anna@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

³ mariyakern@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>

⁴ simozgovoy@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

⁵ elenapom@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>

⁶ ogmapath@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Abstract

Introduction Diagnosis of the gastric mucosa atrophy represents an important problem, the solution of which depends on the possibility of secondary prevention of gastric cancer. A possible way of solution is the use of immunohistochemical markers - proteins associated with cellular remodeling of gastric mucosa, PDCD4 and CDX2. **The aim of the work** is to evaluate the possibility of using immunohistochemical markers PDCD4 and CDX-2 to diagnose atrophy of the gastric mucosa in chronic gastritis and increase the informative value of biopsy examination. **Materials and method** The object of the study was 155 cases of biopsy examination of the gastric mucosa of patients with chronic gastritis (5 fragments per case – 775 biopsy specimens). A comparative semi-quantitative assessment of immunohistochemical expression of CDX2, PDCD4 at different stages of chronic gastritis was performed. Spearman correlation coefficient was used to assess correlation relationship. **Results** There were no statistically significant differences in the level of PDCD4 in studied samples depending on the stage of chronic gastritis, $p=0.06$. Statistically significant increase of CDX2_{sum} index in progressing stage of chronic atrophic gastritis ($p=0.005$), demonstrated a pronounced positive correlation $r=0.70$ ($p<0.01$). **Discussion** According to the results obtained, it is shown that the decline in PDCD4 protein does not occur with the progression of atrophy severity. Complementary use of immunohistochemical marker CDX2 is able to give an idea of the presence and severity of both metaplastic and absolute atrophic changes in the gastric mucosa. **Conclusion** Equally high level of PDCD4 protein index in the gastric mucosa at different stages of chronic gastritis excludes the possibility of its use as an immunohistochemical marker of atrophy. Semi-quantitative immunohistochemical index of CDX2 protein can be used as an additional marker in decision support system for assessment of atrophic changes in gastric mucosa.

Key words: chronic gastritis, PDCD4, CDX2, gastric mucosa atrophy.

For citation:

Rubtsov VA, Shimanskaya AG, Parygina MN et al. PDCD4 and CDX-2 as immunohistochemical markers of gastric mucosa atrophy in chronic gastritis. Ural medical journal 2023;22(2):40-48. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-40-48>

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка представляет собой важную проблему, от решения которой зависит возможность осуществления вторичной профилактики рака желудка: интегральная выраженность атрофических изменений в биоптатах слизистой оболочки желудка антрального отдела и тела – стадия хронического гастрита – служит основанием для определения группы риска развития аденокарциномы, будучи важным начальным этапом канцерогенеза в слизистой оболочке желудка, получившего название каскада Р. Correa [1, 2]. В соответствии с международными протоколами эндоскопического ис-

следования оценка стадии хронического гастрита требует морфологического исследования пяти гастробиоптатов, однако соблюдение принятых протоколов лишь в 4% наблюдений [3, 4] делает невозможным высказывание о стадии хронического гастрита в большинстве исследуемых диагностических случаев.

Возможным путем решения проблемы диагностики атрофии по недостаточно репрезентативному биопсийному материалу и оценки риска развития аденокарциномы желудка выступает применение иммуногистохимических маркеров – белков, ассоциированных с клеточной перестройкой слизистой оболочки желудка, в том числе CDX2

– белка, являющегося продуктом гена кишечной дифференцировки, который является наиболее универсальным маркером метапластической атрофии [5, 6, 7], определяющегося в ядрах эпителиоцитов при наличии кишечной метаплазии. Оценка иммуногистохимической экспрессии CDX2 представляется перспективным способом объективизации определения стадии хронического атрофического гастрита на основе выраженности атрофии в слизистой оболочке желудка и служит мерой стратификации риска развития рака желудка.

Также возможным подходом решения проблемы может быть оценка экспрессии молекулярных маркеров, ассоциированных с канцерогенезом с атрибутированием изменений в их показателях с риском развития рака желудка. PDCD4 (programmed cell death protein 4) – один из ключевых белков-онкосупрессоров, который подавляет избыточный синтез белков за счет регуляции активности эукариотического комплекса инициации трансляции [8]. Потеря продукции PDCD4 в результате прекращения подавления трансляции ведет к увеличению пролиферативного потенциала, подавлению апоптоза, эпителиально-мезенхимальному переходу, увеличению клеточной подвижности [9] и, как следствие, к инициации и прогрессии злокачественных опухолей, в том числе ассоциирована с канцерогенезом при раке желудка [10, 11]. В связи с этим высокий интерес представляет оценка изменения продукции PDCD4 при атрофии, как одном из наиболее широко встречающимся вариантов ранних предраковых изменений в слизистой оболочке желудка.

Работа подготовлена, в том числе, на основе диссертационного исследования М.Н. Парыгиной: «Маркерный принцип верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике хронического гастрита», защищена 22.03.2022 г., диссертационный совет 21.2.048.03 при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск.

Цель работы – оценка возможности использования иммуногистохимических маркеров PDCD4 и CDX-2 для диагностики атрофии слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите, повышения информативности биопсийного исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования были биоптаты слизистой оболочки желудка, полученные от 155 пациентов с хроническим гастритом при проведении фиброгастроскопии с забором материала из 5 точек (775 биоптатов), из которых 70 пациентов – мужчины, 85 – женщины. Локализация точек забора фрагментов соответствовала протоколу системы классификации хронического гастрита OLGA [12]. Для проведения исследования с использованием модифицированной ручной методики [13] образ-

цы слизистой оболочки желудка были сформированы в тканевые матрицы по 20 и 25 фрагментов. Морфологические изменения слизистой оболочки желудка описывали в соответствии с протоколами Модифицированной Сиднейской системы. Стадию хронического гастрита (суммарная выраженность атрофии) оценивали при помощи визуально-аналоговой шкалы Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [14].

Проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином-эозином проводили по общепринятой методике. Для типирования очагов кишечной метаплазии и определения профиля экспрессируемых эпителиоцитами муцинов применяли комбинированные гистохимические методики окраски (альциановый синий при pH=2,5, ШИК-реакция, диамин железа) [15].

Иммуногистохимические реакции были выполнены на 4mM парафиновых срезах, депарафинизация и регидратация, демаскировка антигена, проводились по стандартному протоколу, в соответствии с инструкцией производителя. Оценка экспрессии CDX2 проводилась в образцах 155 случаев с использованием мышиных моноклональных антител CDX2 (Cell Marque, США), клон EPR2764Y в разведении RTU (готовые к использованию). Оценка экспрессии PDCD4 была выполнена в образцах 72 случаев с использованием кроличьих моноклональных антител PDCD4 (клон EP 102, «abcam», США) в разведение 1:100. Система визуализации KP-500 («Diagnostic BioSystems», США). Ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера в течение 30 секунд – 2 минут.

Для характеристики экспрессии CDX2 использовали разработанный индекс оценки, учитывающий интенсивность, протяженность и паттерн окрашивания [16]. Результаты экспрессии PDCD4 оценивались с использованием полуколичественного иммуногистохимического индекса, учитывающего интенсивность и распространенность окрашивания ядерной и цитоплазматической фракции белка [17]. Была проведена оценка полового распределения экспрессии CDX2 и PDCD4, сравнительная характеристика экспрессии маркеров в слизистой оболочке желудка в зависимости от стадии хронического гастрита.

Данные описательной статистики представлены в виде медианы, 25 и 75 персентеля, минимального и максимального значения. Аналитическая статистика выполнялась в программном пакете Statistika 10.0. При сравнении подгрупп применялся критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным попарным сравнением с использованием U-критерия Манна–Уитни. При оценке распределения стадии хронического гастрита OLGA в зависимости от пола пациентов с использованием критерия Манна–Уитни статистиче-

ски достоверных отличий обнаружено не было ($p=0,83$). Для оценки корреляционной взаимосвязи использовался коэффициент корреляции Спирмена, ROC-анализ с оценкой доверительных интервалов [ДИ] использовался для определения чувствительности и специфичности, оптимального порога отсечения модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В 84 из 155 случаев стадия хронического гастрита была обусловлена сочетанием метапластической и абсолютной атрофии слизистой оболочки желудка, в 40 случаях (26%) – I–II стадии и в 44 наблюдениях (28%) – III–IV стадии. Абсолютная атрофия слизистой оболочки желудка в отсутствие метапластической встречалась в 71 наблюдении, из которых 60 наблюдений (39%) – I–II стадии и 11 (7%) – III–IV стадии (табл. 1).

Таблица 1.

Распределение диагностических случаев по стадиям в соответствии с классификационными характеристиками, определенными по визуальным аналоговым шкалам Российского пересмотра Международной классификации OLGA

Стадии	Число случаев	
	абс.	%
Стадия I OLGA	47	30
Стадия II OLGA	53	34
Стадия III OLGA	33	21
Стадия IV OLGA	22	15
Всего	155	100

При гистохимическом исследовании биоптатов слизистой оболочки желудка в зонах абсолютных атрофических изменений в покровно-ямочном эпителии антрального отдела и тела желудка было отмечено истончение слоя ШИК-позитивных гликопротеинов, приобретающего вид тонкой малиновой полосы, также было отмечено смещение ШИК-позитивных мукоцитов в направлении шейки желез, что расценивалось как косвенный показатель абсолютной атрофии.

В участках кишечной метаплазии цитоплазма бокаловидных клеток при окраске альциановым синим при pH=2,5 приобретала сине-голубой цвет, что свидетельствовало о преобладании сиаломуцинов. При преобладании нейтральных муцинов после проведения ШИК-реакции цитоплазма бокаловидных клеток имела пурпурно-красный оттенок; при сочетании нейтральных и сиаломуцинов окрашивалась в фиолетовый цвет. В отдельных биоптатах слизистой оболочки антрального отдела желудка при окраске диамином железа была выявлена продукция сульфомуцинов бокаловидными и высокими цилиндрическими клетками, что позволило диагностировать толстокишечный тип метаплазии (III). В высоких цилиндрических клетках, расположенных между бокаловидными, в очагах

полной тонкокишечной метаплазии ШИК-реакция позволила выявить тонкую ШИК-позитивную полосу на апикальном крае клеток. В очагах неполной метаплазии в апикальных частях клеток определялись мелкие ШИК-позитивные вакуоли.

Результаты иммуногистохимической оценки экспрессии белка PDCD4. При анализе результатов иммуногистохимической оценки белка PDCD4 в исследуемых образцах отмечалась выраженная ядерная метка и слабая/умеренная цитоплазматическая метка в эпителиальных клетках как в образцах с признаками выраженного воспаления (14 образцов) и атрофии желез (16 образцов), так и в случае наличия кишечной либо пилорической метаплазии (37 образцов). Отличий в экспрессии белка PDCD4 в слизистой оболочке желудка в зависимости от пола (35 мужчин, 37 женщин) с использованием критерия Манна-Уитни обнаружено не было ($p=0,45$). Медиана индекса белка PDCD4 составила 10 баллов, интерквартильная широта – от 10 до 11 баллов.

При разделении случаев на подгруппы по стадиям хронического гастрита согласно системе OLGA было отмечено незначительное снижение интерквартильной широты и минимальных значений индекса белка PDCD4 в случаях, соответствующих III–IV стадии по сравнению со стадией I–II, а медиана всех подгрупп сохранялась на одинаково высоком уровне и составила 10 баллов. При этом по результатам сравнения с использованием критерия Краскела-Уоллиса статистически значимые отличия в уровне белка PDCD4 в исследуемых образцах в зависимости от стадии хронического гастрита отсутствовали ($p=0,06$), что свидетельствует об отсутствии связи между стадией хронического гастрита по системе классификации хронического гастрита OLGA и уровнем продукции белка PDCD4 (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2.

Распределение индекса полуколичественной иммуногистохимической оценки белка PDCD4 в зависимости от стадии хронического гастрита по классификации OLGA

Индекс	Стадия хронического гастрита				Критерий Краскела-Уоллиса
	I	II	III	IV	
PDCD4 Me (25-75%)	10 баллов (10-11)	10 баллов (10-11)	10 баллов (9-10)	10 баллов (10-11)	$p=0,06$

Результаты иммуногистохимической оценки экспрессии белка CDX2. При иммуногистохимической оценке CDX2 очаги метапластической атрофии характеризовались экспрессией CDX2 во всех клетках; ядерная метка имела ярко-коричневый цвет в участках полной тонкокишечной метаплазии (тип I) и светло-коричневый цвет – в очагах неполной кишечной метаплазии (типы IIA, IIB, III).

Иммуногистохимическая экспрессия CDX2 также отмечалась в клетках желудочного эпителия.

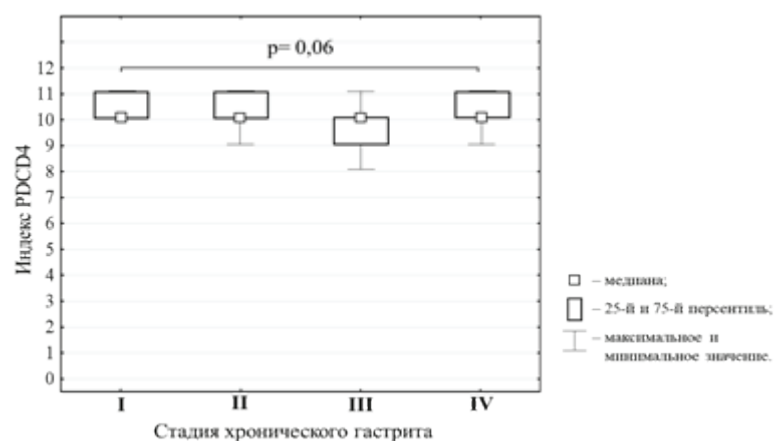


Рис. 1. Распределение индекса полуколичественной иммуногистохимической оценки белка PDCD4 в зависимости от стадии хронического гастрита по классификации OLGA

Несмотря на наличие сочетания CDX2-положительных меток в желудочном эпителии и участка кишечной метаплазии в пределах того же биоптата (26 случаев из 69), в большинстве случаев (43 случая из 69) CDX2-положительные метки в желудочном эпителии встречались изолированно. Путем суммирования значений индекса CDX2 в каждой из 5 точек слизистой оболочки желудка исследуемого случая был рассчитан индекс $CDX2_{\text{сумм}}$. Отличий значений индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ в слизистой оболочке желудка в зависимости от пола с использованием критерия Манна-Уитни обнаружено не было ($p=0,3$). При оценке распределения в зависимости от стадии хронического гастрита минимальные значения ин-

декса $CDX2_{\text{сумм}}$ были обнаружены при стадии I (Me 4 (0–9) балла), при стадии II отмечалось незначительное повышение индекса (Me 9 (4–11) баллов), тогда как при стадии III индекс $CDX2_{\text{сумм}}$ уже демонстрирует значительный рост (Me 13 (12–29) баллов) и достигает максимальных значений при стадии IV (Me 31 (25–34) баллов). При оценке различий значений индекса между диагностическими случаями, отнесенными к различным стадиям хронического атрофического гастрита (стадия I–IV) с использованием критерия Краскела-Уоллиса было обнаружено статистически достоверное повышение индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ при повышении стадии хронического атрофического гастрита ($p=0,005$) (табл. 3).

Таблица 3.

Распределение значений индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ в зависимости от стадии хронического гастрита по классификации OLGA

Индекс	Стадия хронического гастрита				Критерий Краскела-Уоллиса
	I	II	III	IV	
$CDX2_{\text{сумм}}$ Me (25 - 75 %)	4 балла (0-9)	9 баллов (4-11)	13 балла (12-29)	31 балл (25-34)	$p=0,005$

При апостериорном попарном сравнении подгрупп с использованием критерия Манна-Уитни: стадия I – стадия II ($p=0,004$), стадия II – стадия III

($p<0,001$) и стадия III – стадия IV ($p<0,001$) также было продемонстрировано наличие достоверных отличий (рис. 2).

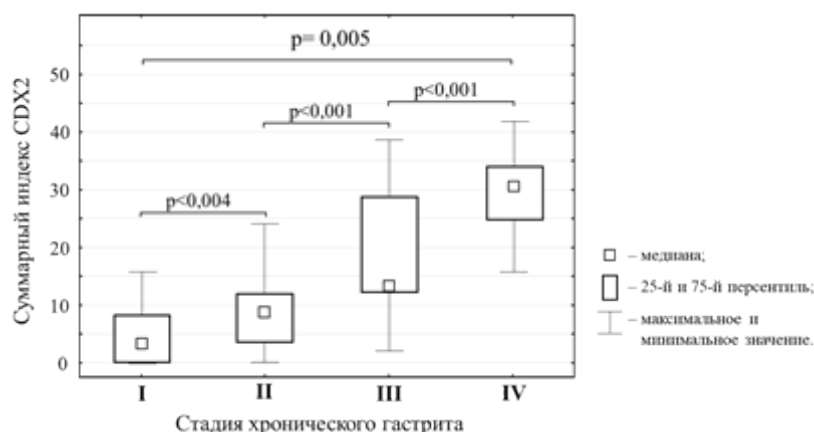


Рис. 2. Распределение суммарного индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ в зависимости от стадии хронического гастрита по классификации OLGA

Наибольший интерес с диагностических позиций имеет обнаружение достоверных различий в значениях индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ между пограничными в отношении риска развития рака желудка стадиями хронического гастрита II и III (стадии I-II по OLGA-system соответствуют низкому риску, стадии III-IV по OLGA-system – высокому риску развития рака желудка), при апостериорном расчете критерия Манна-Уитни было подтверждено наличие различий между данными группами ($p < 0,001$), аналогичная закономерность сохранялась и при исключении из выборки случаев с метапластической атрофией ($p < 0,001$).

Для оценки возможности использования индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ в качестве диагностического маркера, позволяющего установить стадию хронического гастрита, был проведен корреляционный анализ на выборке всех диагностических случаев исследования с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Его значение для всех диагностических случаев составило $r = 0,70$ ($p < 0,01$), что соответствует выраженной положительной корреляции. Выраженная положительная корреляция сохранялась также для случаев выборки с сочетанием в биоптатах абсолютной и метапластической атрофии $r = 0,79$ ($p < 0,01$); для случаев, где стадия OLGA была обусловлена наличием только абсолютных атрофических изменений, коэффициент Спирмена принимал значение, равное 0,42 при $p < 0,01$ (соответствует положительной корреляции умеренной силы).

Для установления порога отсечения индекса $CDX2_{\text{сумм}}$, соответствующего стадии хронического атрофического гастрита III-IV и, таким образом, высокому риску развития рака желудка, был проведен ROC-анализ, по результатам которого площадь под кривой (AUC) составила 0,893 [ДИ 0,842; 0,945] (рис. 3).

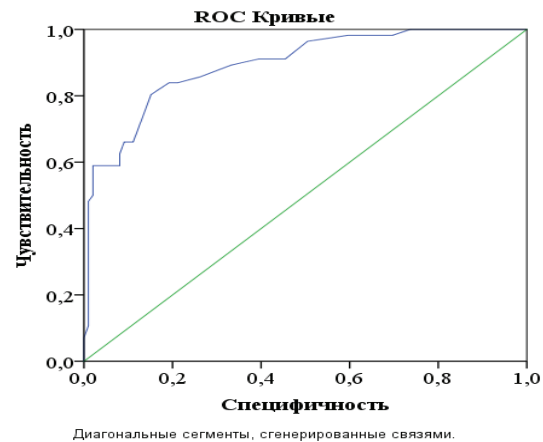


Рис. 3. ROC-кривая; переменная отклика – принадлежность к стадиям III-IV по системе OLGA, предикторная переменная – индекс $CDX2_{\text{сумм}}$

Оптимальный порог отсечения индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ при максимальной суммарной чувствительности и специфичности, составил 12 баллов), этой величине соответствовала чувствительность 80%, специфичность – 84% (табл. 4).

Таблица 4.

Пороги отсечения в зависимости от целевого критерия

Целевой критерий	Чувствительность	ДИ	Специфичность	ДИ	Значение порога, балл
Чувствительность	100%	93,6 - 100,0	26,3%	17,9 - 36,1	0
Специфичность	7,2%	2,0 - 17,3	100%	96,3 - 100,0	36
Суммарная чувствительность и специфичность	80,4%	67,6 - 89,8	84,8%	76,2 - 91,3	12

ОБСУЖДЕНИЕ

Диагностика атрофии слизистой оболочки желудка с определением ее интегральной выраженности является важнейшей мерой стратификации риска развития рака желудка и наиболее значимым инструментом канцерпревенции [18]. В работах, оценивающих экспрессию маркеров $CDX2$ и $PDCD4$, также сообщалось об отсутствии достоверных отличий в зависимости от пола и возраста, что свидетельствует о низкой вероятности половых отличий в экспрессии маркеров в слизистой оболочке желудка [19-21]. Несмотря на то, что иммуногистохимический метод исследования гастробиоптатов не является в настоящее время альтернативой оценки хронического гастрита в соответствии с международным протоколом OLGA, его применение востребовано в условиях недостаточно репрезентативного биопсийного материала (нарушение международных протоколов взятия

биоптатов) [22, 23].

С учетом статуса ключевого белка-онко-прессора можно было ожидать начала снижения продукции $PDCD4$ в образцах слизистой оболочки желудка группы повышенного риска развития рака желудка, к которым относятся выраженная атрофия, соответствующая стадиям III-IV [24]. Но согласно полученным результатам, можно сделать вывод, что падение продукции белка $PDCD4$ не происходит при прогрессировании выраженности атрофии. Тенденция к снижению значений интерквартильной широты индекса белка $PDCD4$ в подгруппе образцов со стадией II и III по сравнению с образцами с I стадией с учетом увеличения ее значения при стадии IV и отсутствие достоверных различий согласно статистическим критериям свидетельствует об отсутствии значимости данной тенденции (табл. 2). Можно отметить, что медианное значение для всех подгрупп было оди-

наковым и составило 10 баллов, что также указывает на отсутствие связи между стадией хронического гастрита и уровнем продукции белка PDCD4. Полученные результаты в сочетании с показанными нами ранее выраженным снижением индекса белка PDCD4 в клетках аденокарциномы желудка [25] подтверждают нарушение его экспрессии только при возникновении неоплазии и, таким образом, отсутствие потенциала использования белка PDCD4 как иммуногистохимического маркера атрофии желез слизистой оболочки и предикции риска развития рака желудка [26].

Вспомогательное использование иммуногистохимического маркера CDX2, который является одним из ключевых компонентов молекулярных путей клетки, ассоциированных с развитием атрофии слизистой оболочки желудка, способно дать представление о наличии и выраженности как метапластических, так и абсолютных атрофических изменений слизистой оболочки желудка [27]. Он определяется в ядрах эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите любой градации атрофии (стадии 0-IV хронического гастрита по системе OLGA), что согласуется с результатами исследований, указывающих на предиктивный потенциал CDX2 [28,29]. При этом суммарные значения полуколичественного индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ в пяти точках забора биопсийного материала постепенно возрастают по мере повышения стадии хронического атрофического гастрита по системе OLGA, согласуется с представлением CDX2 как драйвера атрофии слизистой оболочки при хроническом гастрите [30].

Прямая взаимосвязь индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ и интегральной выраженности атрофических изменений позволяет использовать полуколичественный иммуногистохимический индекс CDX2 как дополнительный суррогатный маркер атрофии в условиях дефицита биопсийного материала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одинаково высокий уровень индекса белка PDCD4 в слизистой оболочке желудка при различных стадиях хронического гастрита исключает возможность использования PDCD4 в качестве иммуногистохимического маркера оценки атрофии желез слизистой оболочки желудка и стадии хронического гастрита, что в свою очередь не позволяет рассматривать оценку индекса белка PDCD4 как фактор предикции риска развития рака желудка при ранних предраковых изменениях в слизистой оболочке желудка.

Белок CDX2 определяется в ядрах эпителиоцитов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите любой градации атрофии (стадии 0-IV хронического гастрита по системе OLGA). При этом суммарные значения полуколичественного индекса $CDX2_{\text{сумм}}$ в пяти точках забора биопсийного материала достоверно постепенно возрастают по мере повышения стадии хронического атрофического гастрита по системе OLGA. Разработанный индекс полуколичественной иммуногистохимической оценки белка CDX2 может быть использован в качестве дополнительного маркера в системе поддержки принятия решений при оценке атрофических изменений в слизистой оболочке желудка.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Correa P. Chronic gastritis: a clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol* 1988;83(5):504–509.
- Rugge M, Genta RM, Graham DY et al. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut* 2016;65(5):721–725. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310846>.
- Lash JG, Genta RM. Adherence to the Sydney system guidelines increases the detection of helicobacter gastritis and intestinal metaplasia in 400738 sets of gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38(4):424–431. <https://doi.org/10.1111/apt.12383>.
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г. с соавт. Молекулярно-клеточные основы предикции рака желудка. Опыт мультидисциплинарного исследования. Уральский медицинский журнал 2017;148(4):9–18. Kononov AV, Mozgovoy SI, Pomorgailo EG et al. Molecular and cellular basis in prediction of gastric cancer: a multidisciplinary research experience. *Ural medical journal* 2017;148(4):9–18. (In Russ.).
- Chen HY, Hu Y, Lu NH et al. Caudal type homeoboxes as a driving force in Helicobacter pylori infection-induced gastric intestinal metaplasia. *Gut Microbes* 2020;12(1):1–12. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1809331>.
- Chawengsaksophak K. Cdx2 animal models reveal developmental origins of cancers. *Genes (Basel)* 2019;10(11):928. <https://doi.org/10.3390/genes10110928>.
- Yuan T, Ni Z, Han C et al. SOX2 interferes with the function of CDX2 in bile acid-induced gastric intestinal metaplasia. *Cancer Cell Int* 2019;19:24. <https://doi.org/10.1186/s12935-019-0739-8>.
- Matsuhashi S, Manirujjaman M, Hamajima H et al. Control mechanisms of the tumor suppressor PDCD4: expression and functions. *Int J Mol Sci* 2019;20(9):2304. <https://doi.org/10.3390/ijms20092304>.
- Byanee A, Ohnheiser J, Singh P et al. A novel mechanism for the control of translation of specific mRNAs by tumor suppressor protein Pdc4: inhibition of translation elongation. *Oncogene* 2015;34(11):1384–1392. <https://doi.org/10.1038/onc.2014.83>.
- Li C, Deng L, Zhi Q et al. MicroRNA-183 functions as an oncogene by regulating pdc4 in gastric cancer. anticancer agents. *Med Chem* 2016;16(4):447–455. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150914114237>.
- Chu J, Pelletier J. Targeting the eIF4A RNA helicase as an anti-neoplastic approach. *Biochim Biophys Acta* 2015;1849(7):781–791. <https://doi.org/10.1016/j.bbagr.2014.09.006>.
- Rugge M, Correa P, Di Mario F et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis* 2008;40(8):650–658. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2008.06.006>.

org/10.1016/j.dld.2008.02.030.

13. Способ формирования тканевых матриц для гистологического исследования: пат. 2711621 Рос. Федерация, №2018108688; заявл. 13.03.2018; опубл. 17.01.2020.

Method of forming tissue matrices for histological examination: pat. 2711621 Russian Federation, №2018108688; appl. 13.03.2018; publ. 17.01.2020. (In Russ.).

14. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. с соавт. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины. Архив патологии 2011;73(4):52–56.

Kononov AV, Mozgovoy SI, Shimanskaya AG et al. The Russian revision of chronic gastritis classification: reproducibility of the pathomorphologic picture. *Pathology Archive = Arkhiv patologii* 2011;73(4): 52–56. (In Russ.).

15. Мозговой С.И. Алгоритм определения типа кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с помощью комбинированных гистохимических методов. Архив патологии 2009; 71(4):46–47.

Mozgovoy SI. Algorithm for the determination of the type of intestinal metaplasia of the gastric mucosa by combined histochemical procedures. *Pathology Archive = Arkhiv patologii* 2009; 71(4):46–47. (In Russ.).

16. Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. с соавт. Белок CDX2 как суррогатный маркер атрофии слизистой оболочки желудка. Журнал анатомии и гистопатологии 2021;10(3):60–67. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67>.

Parygina MN, Mozgovoi SI, Shimanskaya AG et al. CDX2 protein as a surrogate marker of gastric mucosal atrophy. *Journal of Anatomy and Histopathology* 2021;10(3):60–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-3-60-67>.

17. Способ полуколичественной оценки белка PDCD4 иммуногистохимическим методом: пат. 2706005 Рос. Федерация, №2018135219; заявл. 04.10.2018; опубл. 13.11.2019.

Method for semiquantitative evaluation of PDCD4 protein by immunohistochemical method: pat. 2706005 Russian Federation, №2018135219; appl. 04.10.2018; publ. 13.11.2019. (In Russ.).

18. Rugge M, Genta RM. Gastric cancer prevention: Merging future hopes, with present clinical practice. *J Surg Oncol* 2022;126(4):838–839. <https://doi.org/10.1002/jso.26997>.

19. Xiao ZY, Ru Y, Sun JT et al. Expression of CDX2 and villin in gastric cardiac intestinal metaplasia and the relation with gastric cardiac carcinogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13(1):247–250. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2012.13.1.247>.

20. Zhang J, Ma L, Shi D et al. Prognostic significance of miR-21 and PDCD4 in patients with stage II esophageal carcinoma after surgical resection. *J Cell Biochem* 2018;119(6):4783–4791. <https://doi.org/10.1002/jcb.26672>.

21. Neumann J, Heinemann V, Engel J et al. The prognostic impact of CDX2 correlates with the underlying mismatch repair status and BRAF mutational status but not with distant metastasis in colorectal cancer. *Virchows Arch* 2018;473(2):199–207. <https://doi.org/10.1007/s00428-018-2360-y>.

22. Salazar BE, Pérez-Cala T, Gomez-Villegas SI et al. The OLGA-OLGIM staging and the interobserver agreement for gastritis and preneoplastic lesion screening: a cross-sectional study. *Virchows Arch* 2022;480(4):759–769. <https://doi.org/10.1007/s00428-022-03286-8>.

23. Robertson S, Patil DT. An update on the role of immunohistochemistry in the evaluation of gastrointestinal tract disorders. *Adv Anat Pathol* 2020;27(3):193–205. <https://doi.org/10.1097/PAP.0000000000000214>.

24. Ferris WF. The role and interactions of programmed cell death 4 and its regulation by microRNA in transformed cells of the gastrointestinal tract. *Front Oncol* 2022;12:903374. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.903374>.

25. Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Кононов А.В. Регуляторный белок PDCD4 в тканях слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите и раке желудка. Уральский медицинский журнал 2019;178(10):59–62. <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.10.14>.

Rubtsov VA, Pomorgailo EG, Kononov AV. PDCD4 regulatory protein in tissue gastric mucosa in chronic gastritis and stomach cancer. *Ural medical journal* 2019;178(10):59–62. (In Russ.). <https://doi.org/10.25694/URMJ.2019.10.14>.

26. Rong B, Chen X, Xie G et al. Gastric cancer growth modulated by circSNTB2/miR-6938-5p/G0S2 and PDCD4. *Comb Chem High Throughput Screen* 2022. <https://doi.org/10.2174/1386207326666221108112113>.

27. Koide T, Koyanagi-Aoi M, Uehara K et al. CDX2-induced intestinal metaplasia in human gastric organoids derived from induced pluripotent stem cells. *iScience* 2022;25(5):104314. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2022.104314>.

28. Chen HY, Hu Y, Xu XB et al. Upregulation of oncogene Activin A receptor type I by *Helicobacter pylori* infection promotes gastric intestinal metaplasia via regulating CDX2. *Helicobacter* 2021;26(6):e12849. <https://doi.org/10.1111/hel.12849>.

29. Yagi K, Tsuchiya A, Hashimoto S et al. Pyloric-gland metaplasia may be an origin of cancer and intestinal metaplasia with possible CDX2 expression. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2020;9(4):370–373. <https://doi.org/10.1093/gastro/goaa061>.

30. Chen HY, Hu Y, Lu NH, et al. Caudal type homeoboxes as a driving force in *Helicobacter pylori* infection-induced gastric intestinal metaplasia. *Gut Microbes* 2020;9;12(1):1–12. <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1809331>.

Сведения об авторах:

Вячеслав Александрович Рубцов – кандидат медицинских наук;
Анна Геннадьевна Шиманская – кандидат медицинских наук, доцент;
Мария Николаевна Парыгина – кандидат медицинских наук;
Сергей Игоревич Мозговой – доктор медицинских наук, доцент;
Елена Геннадьевна Поморгайло – доктор биологических наук, доцент;
Алексей Владимирович Кононов – доктор медицинских наук, профессор.

Information about authors:

Vjacheslav A. Rubtsov – Ph.D. in medicine;
Anna G. Shimanskaya – Ph.D. in medicine, Associate Professor;
Marija N. Parygina – Ph.D. in medicine;
Sergej I. Mozgovoi – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;
Elena G. Pomorgailo – Doctor of Science (Biology), Associate Professor;
Aleksej V. Kononov – Doctor of Science (Medicine), Professor.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке грантов: Президента РФ «Разработка высоковалидных молекулярно-клеточных и эпигеномных сигнатур для оценки персонифицированного риска и ранней диагностики рака желудка» № госрегистрации НИР – АААА-А17-117041210205-6, Грант МД-692.2017.7, «УМНИК ХЕЛСНЕТ НТИ» № 39778 «Разработка предсказательной тест-системы для персонифицированной ранней оценки риска развития рака желудка» 2018–2020 гг, «Фонд Содействия Инноваций».

Funding source. The work was supported by grants: President of the Russian Federation “Development of highlyvalid molecular cellular and epigenomic signatures for personalized risk assessment and early diagnosis of gastric cancer” State Registration Number of R&D - АААА-А17-117041210205-6, Grant MD-692.2017.7, “HELNET STI UMNIK” # 39778 “Development of predictive test system for personalized early risk assessment of gastric cancer” 2018–2020, “Fund for Assistance of Innovations”.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ОмГМУ.

Ethics approval The study was approved by the local ethics committee of the Omsk State Medical University.

Информированное согласие. Во всех случаях было получено информированное согласие пациентов на проведение молекулярно-генетического исследования.

Informed consent In all cases, informed consent was obtained from the patients for the molecular genetic study.

Статья поступила в редакцию 15.02.2023; одобрена после рецензирования 10.03.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 15.02.2023; approved after reviewing 10.03.2023; accepted for publication 01.04.2023.