

Особенности иммуногистохимической экспрессии MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 и их значение в гиперпластических полипах и в аденокарциноме желудка кишечного типа

В. А. Туманский, Т. А. Христенко

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Цель работы – изучить особенности иммуногистохимической экспрессии MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 в гиперпластических полипах и аденокарциноме желудка кишечного типа, а также их взаимосвязь с уровнями экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза, ростовых рецепторов EGFR и HER-2/neu.

Материалы и методы. Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование гиперпластических полипов 30 пациентов 52–73 лет, а также аденокарциномы желудка кишечного типа 30 пациентов 49–86 лет.

Результаты. Установлено, что гиперпластические полипы желудка характеризуются высоким уровнем экспрессии эпителиальными клетками MUC5AC, умеренным уровнем экспрессии MUC1, а также низкими уровнями экспрессии MUC2 и Cdx-2. Опухолевые клетки аденокарциномы желудка кишечного типа реже экспрессируют муцины желудочного типа и характеризуются умеренными уровнями экспрессии исследованных маркеров. При этом карциному характеризует наличие обратных корреляционных связей между уровнями экспрессии опухолевыми клетками муцинов желудочного и кишечного типов, наличие корреляций между уровнями экспрессии опухолевыми клетками маркерных муцинов и степенью гистологической дифференцировки опухоли. Выявлено, что снижение уровня экспрессии опухолевыми клетками MUC1 ассоциировано с возрастанием уровня их пролиферации, а снижение уровня экспрессии MUC1 и MUC5AC – со снижением уровня их апоптоза, а также с возрастанием экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB раковыми клетками. Кроме того, возрастание уровня экспрессии опухолевыми клетками MUC2 ассоциировано со снижением уровня их апоптоза, а возрастание уровня экспрессии MUC2 и Cdx-2 – с возрастанием уровня экспрессии EGFR.

Выводы. Существует тесная взаимосвязь между уровнями иммуногистохимической экспрессии MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 и уровнями пролиферативной, апоптотической активности опухолевых клеток аденокарциномы желудка кишечного типа, а также экспрессией ими ростовых рецепторов ErbB.

Ключевые слова:

опухоль желудка, полипы, аденокарцинома, муцины, Cdx-2.

Запорожский медицинский журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 629–636

DOI: 10.14739/2310-1210.2017.5.110170

E-mail: hrystenkota@i.ua

Особливості імуногістохімічної експресії MUC5AC, MUC1, MUC2, Cdx-2 та їхнє значення в гіперпластичних поліпах та аденокарциномі шлунка кишкового типу

В. О. Туманський, Т. О. Христенко

Мета роботи – вивчити особливості імуногістохімічної експресії MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 в гіперпластичних поліпах та аденокарциномі шлунка кишкового типу, а також їхній взаємозв'язок із рівнями експресії маркерів проліферації та апоптозу, ростових рецепторів EGFR і HER-2/neu.

Матеріали та методи. Здійснили патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження гіперпластичних поліпів 30 пацієнтів 52–73 років, а також аденокарциноми шлунка кишкового типу 30 пацієнтів 49–86 років.

Результати. Встановили, що гіперпластичні поліпи шлунка характеризуються високим рівнем експресії епітеліальними клітинами MUC5AC, помірним рівнем експресії MUC1, а також низкими рівнями експресії MUC2 та Cdx-2. Пухлинні клітини аденокарциноми шлунка кишкового типу рідше експресують муцини шлункового типу та характеризуються помірними рівнями експресії маркерів, що досліджували. При цьому карциному характеризує наявність зворотних кореляційних зв'язків між рівнями експресії пухлинними клітинами муцинів шлункового та кишкового типів, наявність кореляцій між рівнями експресії пухлинними клітинами маркерних муцинів і ступенем гістологічного диференціювання пухлини. Виявили, що зниження рівня експресії пухлинними клітинами MUC1 асоційоване зі зростанням рівня їх проліферації, а зниження рівня експресії MUC1 і MUC5AC – зі зниженням рівня їх апоптозу, а також зі зростанням експресії ростових рецепторів сімейства ErbB раковими клітинами. Крім того, зростання рівня експресії пухлинними клітинами MUC2 асоційоване зі зниженням рівня їх апоптозу, а зростання рівня експресії MUC2 і Cdx-2 – зі зростанням рівня експресії EGFR.

Висновки. Наявний тісний взаємозв'язок між рівнями імуногістохімічної експресії MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 та рівнями проліферативної, апоптотичної активності пухлинних клітин аденокарциноми шлунка кишкового типу, а також експресією ними ростових рецепторів ErbB.

Ключові слова:

пухлини шлунка, поліпи, аденокарцинома, муцини, Cdx-2.

Запорізький медичний журнал. – 2017. – Т. 19, № 5(104). – С. 629–636

Immunohistochemical study of MUC5AC, MUC1, MUC2, Cdx-2 in hyperplastic polyps and intestinal-type gastric adenocarcinoma

V. A. Tumanskiy, T. A. Khrystenko

Aim – to study the features of MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 immunohistochemical expression in hyperplastic polyps and intestinal-type gastric adenocarcinoma, and their relationships with the proliferation and apoptosis markers expression levels, EGFR and HER-2/neu growth receptors.

Key words:

stomach neoplasms, polyps, adenocarcinoma, mucins, CDX2 transcription factor.

Materials and methods. Pathomorphological and immunohistochemical studies of hyperplastic polyps from 30 patients (the age ranged from 52 to 73 years) and intestinal-type gastric adenocarcinoma from 30 patients (the age ranged from 49 to 86 years) were carried out.

Results. It has been established that the gastric hyperplastic polyps are characterized by the high MUC5AC expression level, the moderate MUC1 expression level, as well as the low MUC2 and Cdx-2 expression levels. The tumor cells of the intestinal-type gastric adenocarcinoma express gastric mucins less often, and are characterized by the moderate expression levels of the examined markers. In doing so, the carcinoma is characterized by the inverse correlations between gastric and intestinal mucins expression levels, and also by the correlations between the mucins markers expression levels and the histological grade of the tumor. It has been found, that the decrease in the MUC1 expression level by the tumor cells is associated with the increase in their proliferative level, while the decrease in the MUC1 and MUC5AC expression levels – with the decrease in their apoptosis level and also with the increase in the ErbB family growth receptors expression levels by the tumor cells. In addition, the increase in MUC2 expression level is associated with the decrease in apoptosis level, while the increase in the MUC2 and Cdx-2 expression levels – with the increase in EGFR expression level.

Conclusions. There are close relationships between MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 immunohistochemical expression levels and the levels of proliferative and apoptotic activity of intestinal-type gastric adenocarcinoma tumor cells, and also their expression of ErbB growth receptors.

Рак желудка (РЖ) является одним из самых распространённых онкологических заболеваний в мире [1]. Согласно классификации P. Laugen (1965), основанной на особенностях гистоархитектоники опухоли и нашедшей широкое применение в клинической практике, выделяют два типа РЖ – аденокарциному желудка кишечного типа (АКЖКТ) и карциному диффузного типа (КЖДТ). АКЖКТ развивается на фоне предшествующей кишечной метаплазии и характеризуется сохранностью адгезивных свойств опухолевых клеток, склонностью к формированию тубулярных и железистых структур. КЖДТ развивается в неизменной слизистой оболочке желудка и отличается утратой адгезивных свойств опухолевых клеток, а также «рассыпным» типом роста. Два типа РЖ отличаются не только особенностями гистологического строения, но и характерными фенотипическими изменениями, а также молекулярно-генетическими аномалиями, лежащими в основе их развития [2].

Для определения фенотипа РЖ применяют иммуногистохимические (ИГХ) исследования [3,4], используя антитела к муцинам (MUCs) – высокомолекулярным гликопротеинам, которые синтезируются эпителиоцитами слизистой оболочки. В качестве маркеров желудочного иммунофенотипа РЖ используют антитела к MUC5AC, который в норме синтезируется эпителиоцитами кардиального отдела и тела желудка [5]; к MUC6, который синтезируется эпителиоцитами пилорического отдела [3], а также антитела к HGM (human gastric mucin) – маркера муцина фовеолярного эпителия [3,4]. В ряде исследований [6–8] в качестве маркера желудочного иммунофенотипа РЖ изучена роль пан-эпителиального мембранного MUC1, синтезируемого эпителиоцитами слизистой оболочки тела желудка. С целью идентификации кишечного иммунофенотипа РЖ применяют антитела к MUC2, который экспрессируется бочаловидными клетками [6,7], антитела к CD10 – маркеру щётчатой каёмки энтероцитов [3], а также антитела к фактору транскрипции Cdx-2, играющему ключевую роль в регуляции пролиферации и дифференцировки энтероцитов [9]. Помимо РЖ с желудочным и кишечным иммунофенотипами, выделяют также опухоли со смешанным и «нулевым» иммунофенотипами [3,4].

По данным S. V. Vernygorodskiy et al. (2013), экспрессия маркерных муцинов малигнизированными клетками возрастает в десятки раз [10]. Муцины, которые экспрессируются на мембранах опухолевых клеток, играют

важную роль в прогрессии рака: они оказывают антиадгезивный эффект, способствуя разобщению опухолевых и стромальных клеток, а также усиливают их инвазивные и метастатические свойства. Кроме того, известно, что опухолевые муцины регулируют процессы пролиферации и дифференцировки раковых клеток [11]. Доказана прогностическая ценность определения иммунофенотипа РЖ: кишечный иммунофенотип (MUC2+) ассоциирован с возрастанием риска венозной инвазии и лимфогенного метастазирования; желудочный иммунофенотип (MUC5AC+/HGM+) ассоциирован с быстрыми темпами опухолевой прогрессии; «нулевой» иммунофенотип (MUC2-, MUC5AC-) ассоциирован со снижением дифференцировки опухоли, а также снижением показателей выживаемости пациентов [6]. До настоящего времени остаются противоречивыми данные о прогностической ценности снижения экспрессии MUC5AC и MUC1 опухолевыми клетками, до конца не изучена роль MUC2 и Cdx-2 в прогрессии РЖ [5,9,12,13]. Малоизученным остаётся вопрос об особенностях экспрессии муцинов в доброкачественных опухолях и опухолеподобных образованиях, включая гиперпластические полипы (ГП), которые могут служить начальными этапами желудочного канцерогенеза [10]. По данным J. Imura et al. (2014), злокачественная трансформация ГП может быть одним из вариантов развития АКЖКТ в последовательности «гиперплазия – аденома/дисплазия – карцинома» со сменой иммунофенотипа эпителия [14]. При этом в процессе злокачественной трансформации эпителиоциты ГП могут приобретать кишечный иммунофенотип, иногда сохраняя способность к синтезу желудочных муцинов [10,14].

Цель работы

Изучить особенности иммуногистохимической экспрессии MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2 в гиперпластических полипах и аденокарциноме желудка кишечного типа, а также их взаимосвязь с уровнями экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза, ростовых рецепторов EGFR и HER-2/neu.

Материалы и методы исследования

Проведено патогистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование гиперпластических полипов

(ГП) 30 пациентов 52–73 лет, а также аденокарциномы желудка кишечного типа (АКЖКТ) 30 пациентов 49–86 лет. Группу контроля составили 10 образцов нормальной слизистой оболочки желудка (НСОЖ). Среди исследованных ГП 40 % составили полипы с кишечной метаплазией (КМ). Среди исследованных АКЖКТ высокодифференцированные G_1 карциномы составили 6,67 %, умеренно дифференцированные G_2 – 26,66 %, низкодифференцированные G_3 – 66,67 %. АКЖКТ, локализующиеся в пределах слизистой оболочки и подслизистой основы (T_1), составили 10 %, карциномы, прорастающие в мышечный слой (T_2), – 30 %, прорастающие подсерозную основу (T_3) – 46,66 % и прорастающие серозную оболочку (T_4) – 13,34 %. АКЖКТ без метастазов в регионарных лимфатических узлах (N_0) составили 60 %, карциномы с метастазами в 1–2 лимфатических узлах (N_1) – 40 %.

Образцы полипов, опухоли и слизистой оболочки желудка фиксировали в 10 % забуференном формалине, заливали в парафин. Микроструктуру ГП и АКЖКТ оценивали в парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, ИГХ-исследование проводили в серийных парафиновых срезах по стандартной методике с использованием поликлональных антител MUC1 (Thermo Lab, USA), моноклональных антител MUC2, *Clone M53* (Thermo Lab, USA), MUC5AC, *Clone 45M1* (Thermo Lab, USA), Cdx-2, *Clone DAK-CKX2* (DAKO, USA), а также системы визуализации EnVision FLEX с диаминобензидином (DAKO, USA). Результаты ИГХ-исследования оценивали в микроскопе Axioplan-2 (Carl Zeiss, Germany) при увеличении $\times 200$. В каждом случае в 5 полях зрения определяли паттерн экспрессии маркеров, а также оценивали уровень их экспрессии методом фотоцифровой морфометрии [15]. Уровень экспрессии ИГХ-маркеров выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП) и градуировали следующим образом: 0–20 УЕОП – негативная реакция, 21–50 УЕОП – низкий уровень экспрессии, 51–100 УЕОП – умеренный уровень экспрессии, более 100 УЕОП – высокий уровень экспрессии соответствующих муцинов.

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета «Statistica® for Windows 6.0» (StatSoft Inc., лицензия № АХХR712D833214FAN5). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_3); данные представляли в виде Me (Q_1 ; Q_3); значимость различий между частотой положительной ИГХ-реакции в группах исследования проверяли с помощью критерия χ^2 ; сравнительный анализ проводили при помощи непараметрических методов: для сравнения АКЖКТ и ГП был использован U-критерий Манна–Уитни, для сравнения АКЖКТ, ГП и НСОЖ – критерий Краскела–Уоллиса; изучение связей между исследуемыми параметрами проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r). Результаты считали статистически значимыми на уровне 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного ИГХ исследования установлено, что нормальная слизистая оболочка желудка (НСОЖ) характеризуется умеренной цитоплазматической экспрессией MUC5AC [95,64 (84,17; 110,30) УЕОП],

а также умеренной мембранно-цитоплазматической экспрессией MUC1 [75,67 (68,12; 93,88) УЕОП].

Для гиперпластических полипов желудка (ГПЖ) характерна экспрессия муцинов желудочного типа: в 100 % исследованных полипов в эпителии выявляется высокий уровень цитоплазматической экспрессии MUC5AC [100,93 (97,55; 115,38) УЕОП] и умеренный уровень мембранно-цитоплазматической экспрессии MUC1 [89,38 (76,06; 99,23) УЕОП]. Мембранная экспрессия кишечного муцина MUC2 низкого уровня [29,00 УЕОП (23,41; 42,36) УЕОП] определяется во всех ГПЖ с КМ, в то время как низкая ядерная экспрессия маркера энтеролиазации Cdx-2 выявляется в 10 из 12 полипов с КМ, составивших 33,33 % от общего числа исследованных полипов [39,02 (34,74; 44,18) УЕОП].

При ИГХ исследовании аденокарциномы желудка кишечного типа (АКЖКТ) установлено, что экспрессия желудочного муцина MUC5AC характерна для 10 % опухолей, в раковых клетках которых наблюдается умеренная цитоплазматическая экспрессия маркера [65,12 (58,94; 68,37) УЕОП]. Умеренная мембранная экспрессия пан-эпителиального мембранного муцина MUC1 [63,19 (45,32; 81,05) УЕОП] выявляется в 80 % АКЖКТ. С помощью критерия χ^2 выявлено, что опухолевые клетки АКЖКТ, в сравнении с эпителием ГПЖ, реже экспрессируют муцины MUC5AC и MUC1, характеризующие желудочный иммунофенотип.

В 63,33 % АКЖКТ наблюдается умеренная мембранная экспрессия опухолевыми клетками кишечного муцина MUC2 [63,17 (51,07; 82,08) УЕОП], в 53,33 % – умеренная ядерная экспрессия маркера энтеролиазации Cdx-2 [69,40 (65,94; 88,33) УЕОП]. Применение критерия χ^2 указывает на отсутствие статистически значимых различий между частотой экспрессии маркеров кишечного иммунофенотипа эпителиоцитами ГПЖ и опухолевыми клетками АКЖКТ.

Кроме того, следует отметить, что 26,67 % исследованных АКЖКТ составили опухоли «нулевого» иммунофенотипа с негативной реакцией как на желудочные, так и на кишечные муцины (MUC5AC-, MUC2-); АКЖКТ смешанного иммунофенотипа (MUC5AC+, MUC2+) не выявлено.

При анализе результатов исследования установлено, что, в сравнении с НСОЖ, эпителий ГПЖ отличается более высоким уровнем цитоплазматической экспрессии MUC5AC, в то время как опухолевые клетки АКЖКТ отличаются более низким уровнем экспрессии этого маркера (рис. 1), о чём свидетельствует сравнение медиан его экспрессии: для АКЖКТ – 65,12 (58,94; 68,37) УЕОП, для ГПЖ – 100,9 (97,55; 115,38) УЕОП, для НСОЖ – 95,64 (84,17; 110,30) УЕОП ($p < 0,05$).

MUC5AC – секреторный гель-формирующий муцин, цитоплазматическая экспрессия которого в норме характерна для фовеолярного эпителия, а также для клеток шеек желёз желудка. Помимо участия в формировании защитного слоя слизи и барьера для соляной кислоты, MUC5AC также обладает тумор-супрессорными свойствами, подавляя способность эпителиоцитов к инвазии и метастазированию [5]. Закономерно, что предраковые изменения слизистой оболочки, а также карциному желудка отличает снижение экспрессии маркера, вплоть до полного её отсутствия [7]. По данным S. M. Kim et al.

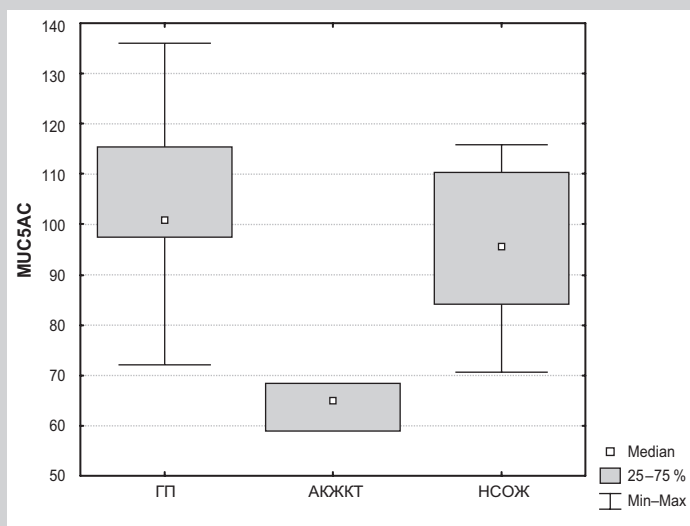


Рис. 1. Медианы экспрессии MUC5AC в эпителии гиперпластических полипов (ГП), в опухолевых клетках аденокарциномы желудка кишечного типа (АКЖКТ) и в эпителии нормальной слизистой оболочки желудка (НСОЖ).

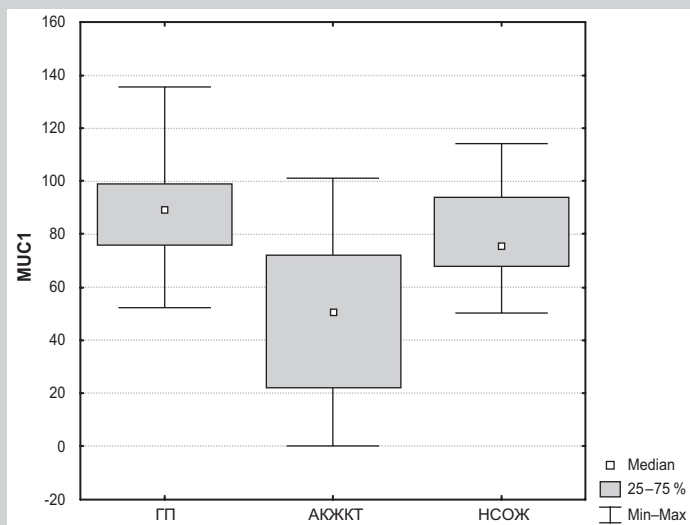


Рис. 2. Медианы экспрессии MUC1 в гиперпластических полипах (ГП), аденокарциноме желудка кишечного типа (АКЖКТ) и нормальной слизистой оболочке желудка (НСОЖ).

(2014), снижение экспрессии MUC5AC в РЖ ассоциировано с активацией PI3K/AKT/mTOR-сигнального каскада, вследствие чего запускается процесс фосфорилирования AKT1 (RAC-alpha serine/threonine-protein kinase). Последняя, в свою очередь, активирует экспрессию сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) и матрилизина (MMP-7), способствующих опухолевой прогрессии посредством активации неоангиогенеза и деструкции протеинов экстрацеллюлярного матрикса [11]. Полученные нами данные согласуются с актуальными представлениями о функции MUC5AC в норме, а также при развитии злокачественного процесса.

Установлено, что, в сравнении с НСОЖ, эпителиоциты ГПЖ отличаются более высоким уровнем мембранно-цитоплазматической экспрессии MUC1, в то время как опухолевые клетки АКЖКТ отличаются более низким

уровнем, а также мембранным паттерном экспрессии этого маркера (рис. 2). Показатели медианы экспрессии MUC1 для АКЖКТ, ГПЖ и НСОЖ составляют 63,19 (45,32; 81,05) УЕОП, 89,38 (76,06; 99,23) УЕОП и 75,67 (68,12; 93,88) УЕОП соответственно ($p < 0,05$).

MUC1 – мембранно-ассоциированный муцин, экспрессия которого в норме выявляется в эпителии многих органов (молочной железы, респираторного тракта, желудочно-кишечного тракта и других) [8]. Для НСОЖ характерна мембранная и цитоплазматическая экспрессия MUC1 клетками фовеолярного эпителия, а также главными и париетальными клетками желёз тела желудка [7]. Помимо участия в формировании слизистого барьера, пан-эпителиальный мембранный муцин обеспечивает передачу сигналов из межклеточного матрикса к эпителиоцитам [11]. Молекула MUC1 состоит из экстрацеллюлярного и интрацитоплазматического доменов. Экспрессия интрацитоплазматического домена (так называемый «цитоплазматический хвост») отражает свободное, не связанное с β -катенином состояние. Основной функцией «цитоплазматического хвоста» MUC1 является конкуренция с молекулами E-кадгерина за связывание с β -катенином. Когда рецепторы тирозинкиназ (erbB, src и других) получают соответствующие сигналы из межклеточного матрикса, запускается процесс фосфорилирования MUC1, что приводит к связыванию «цитоплазматического хвоста» со свободными молекулами β -катенина. Комплексы MUC1/ β -катенин накапливаются в цитоплазме, транспортируются в ядро, где связываются с фактором транскрипции TCF7L2 на промоторном регионе гена *CCND1*, активируя тем самым экспрессию *Cyclin-D1*. Комплексы MUC1/ β -катенин также могут связываться с рядом других факторов транскрипции, таких как STAT1/3, NF κ B/RelA, ER α , запуская активацию целевых генов. Кроме того, комплексы MUC1/ β -катенин могут транспортироваться в митохондрии и блокировать соответствующие пути апоптоза [6,8]. Таким образом, MUC1 выступает в роли онкопротеина, участвуя в регуляции пролиферации и апоптоза эпителиоцитов, а утрата «цитоплазматического хвоста» пан-эпителиального муцина может служить индикатором активации его онкогенных свойств.

Установлено, что в сравнении с опухолевыми клетками АКЖКТ эпителиоциты ГПЖ характеризуются более низким уровнем мембранной экспрессии MUC2 (рис. 3), в то время как для эпителиоцитов НСОЖ экспрессия кишечного муцина не характерна. Показатели медианы экспрессии MUC2 для АКЖКТ и ГПЖ составляют 63,17 (51,07; 82,08) УЕОП и 29,00 (23,41; 42,36) УЕОП соответственно ($p < 0,05$).

MUC2 – секреторный муцин, составляющий основу слизистого покрова кишечника и дыхательных путей. В норме MUC2 не экспрессируется клетками слизистой оболочки желудка. Экспрессия данного маркера выявляется в очагах кишечной метаплазии и предраковых изменений, а также в РЖ. Иммуноположительную реакцию дают бокаловидные клетки, щётчатая каёмка энтероцитов, а также атипичные эпителиоциты [7,12]. Согласно литературным научным данным, MUC2-положительные АКЖКТ составляют от 60 % до 90 % от общего числа карцином [7,10,12,14]. Экспрессия данного

маркера опухолевыми клетками отражает смену иммунофенотипа эпителиоцитов в процессе канцерогенеза [14]. По данным F. Xu et al. (2015), имеется прямая сильная корреляционная связь между экспрессией MUC2 и Cdx-2 клетками РЖ. Cdx-2 служит маркером ранних этапов дифференцировки энтероцитов, в качестве фактора транскрипции он активирует ряд таргетных генов, среди которых – MUC2 [9]. По данным K. K. Park et al. (2015), имеется прямая сильная корреляционная связь между уровнями экспрессии MUC2, HER-2/neu, а также мутантного протеина p53 клетками РЖ [12]. Вероятно, MUC2 вовлечён в регуляцию функции erbB-рецепторов и протоонкогена p53, однако вопрос о роли кишечного муцина в прогрессии РЖ пока полностью не изучен [7, 12].

Установлено, что, в сравнении с опухолевыми клетками АКЖКТ, эпителиоциты ГПЖ характеризуются более низким уровнем ядерной экспрессии Cdx-2, в то время как для эпителиоцитов НСОЖ экспрессия маркера энтеролизации не характерна. Показатели медианы экспрессии Cdx-2 для АКЖКТ и ГПЖ составляют 69,40 (65,94; 88,33) УЕОП и 39,02 (34,74; 44,18) УЕОП соответственно ($p < 0,05$) (рис. 4).

Cdx-2 – интестинально-специфический фактор транскрипции, регулирующий процессы пролиферации и дифференцировки энтероцитов посредством активации ряда генов, таких как MUC2, SI, CA1. Кроме того, Cdx-2 способствует переходу энтероцитов в «фазу покоя» (G0-фазу), активируя ген CDKN1A [9, 16]. Маркер экспрессируется в ядрах эпителиоцитов всех отделов кишечника, выявляется в первичных и метастатических колоректальных карциномах. Доказано, что Cdx-2 выступает в роли тумор-супрессорного фактора в отношении кишечного канцерогенеза [9]. Экспрессия этого маркера не свойственна эпителиоцитам НСОЖ, характеризует кишечный иммунофенотип и выявляется в очагах кишечной метаплазии, а также в РЖ с кишечным и смешанным иммунофенотипами [9, 14, 16]. Согласно данным Y. Xie et al. (2010), гиперэкспрессия Cdx-2 ассоциируется с угнетением роста опухолевых клеток РЖ, а также их инвазивных свойств и подвижности *in vitro*, на основании чего был сделан вывод о том, что Cdx-2 выступает в качестве тумор-супрессорного фактора желудочного канцерогенеза [17].

В АКЖКТ выявлена прямая средней силы корреляция между низкими уровнями экспрессии опухолевыми клетками MUC5AC и MUC1 ($r = 0,40$), то есть при условии сохранности желудочного иммунофенотипа карциномы имеет место прямая взаимосвязь между уровнями экспрессии этих муцинов ($r = 0,66$). Кроме того, низкий уровень экспрессии MUC5AC ассоциирован с умеренной экспрессией MUC2 опухолевыми клетками ($r = -0,37$), что отражает тенденцию к смене иммунофенотипа опухоли, а также ассоциирован с низкой степенью дифференцировки АКЖКТ по показателю G ($r = -0,57$). Низкий уровень экспрессии MUC1 также ассоциирован с умеренной экспрессией MUC2 опухолевыми клетками ($r = -0,55$) с низкой степенью дифференцировки опухоли по показателю G ($r = -0,67$), а также с умеренной экспрессией Cdx-2 ($r = -0,42$) клетками карциномы. Данные об ассоциации низкой экспрессии MUC1 с низкой степенью дифференцировки РЖ нашли подтверждение и в исследованиях других авторов [6, 7]. Указывается также на

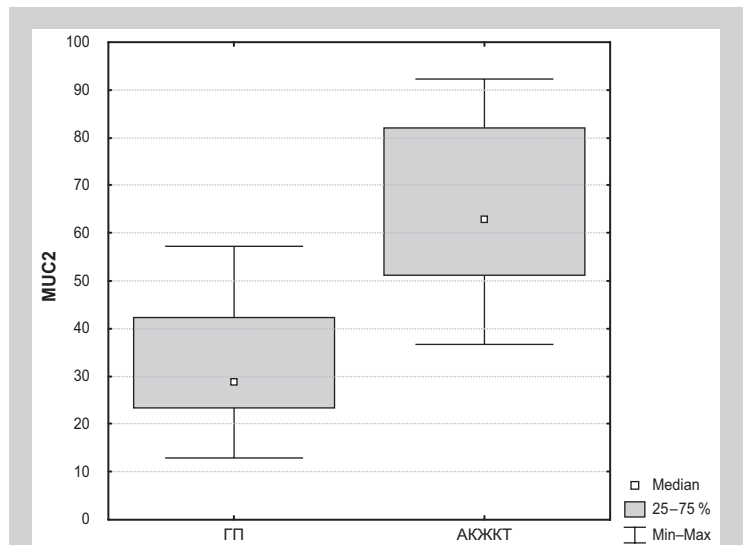


Рис. 3. Медианы экспрессии MUC2 в гиперпластических полипах (ГП) и аденокарциноме желудка кишечного типа (АКЖКТ).

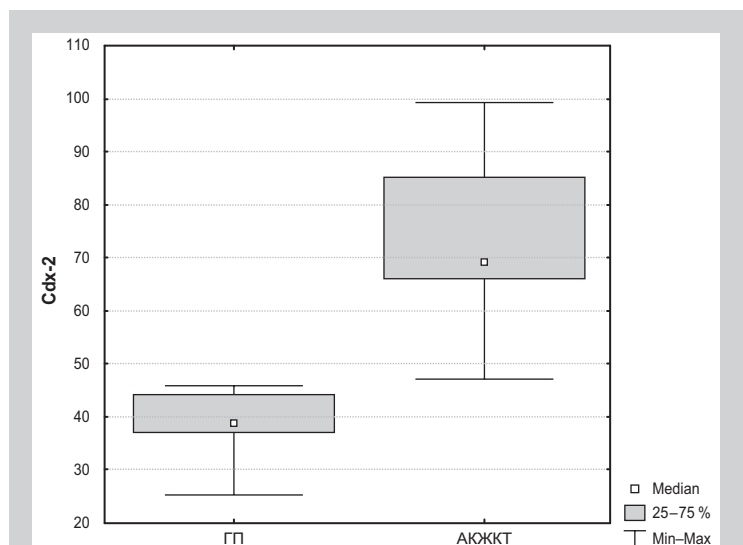


Рис. 4. Медианы экспрессии Cdx-2 в гиперпластических полипах (ГП) и аденокарциноме желудка кишечного типа (АКЖКТ).

наличие корреляций между уровнями экспрессии этих желудочных муцинов, глубиной инвазии РЖ (Т) [5], наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах (N) [6, 7]. Проведенный нами корреляционный анализ не выявил статистически значимых связей между уровнями экспрессии MUC5AC, MUC1 опухолевыми клетками АКЖКТ и показателями T, N (табл. 1).

Выявлена прямая сильная корреляционная связь между средними уровнями экспрессии клетками АКЖКТ маркеров кишечного иммунофенотипа (MUC2 и Cdx-2) ($r = 0,85$), прямая сильная корреляция между умеренной экспрессией MUC2 опухолевыми клетками, высокой и умеренной степенью дифференцировки опухоли по показателю G ($r = 0,72$), а также прямая средней силы корреляция между умеренной экспрессией Cdx-2 клетками карциномы, высокой и умеренной степенью

Таблица 1. Корреляционные связи между экспрессией MUC1, MUC2, MUC5AC, Cdx-2, Ki-67, p53, каспазы-3, EGFR, HER-2/neu опухолевыми клетками, а также показателями G, T, N (pTNM) аденокарциномы желудка кишечного типа

	MUC1	MUC2	MUC5AC	Cdx-2	Ki-67	p53	casp-3	EGFR	HER-2/neu	G	T	N
MUC1	1,00	-0,55*	0,40*	-0,42*	-0,53*	0,45*	0,80*	-0,71*	-0,43*	-0,67*	-0,33	0,06
MUC2	-0,55*	1,00	-0,37*	0,85	0,15	-0,14	-0,47*	0,46*	0,14	0,72*	0,26	-0,11
MUC5AC	0,40*	-0,37*	1,00	-0,37*	-0,26	0,26	0,39*	-0,42*	0,13	-0,57*	-0,36	-0,04
Cdx-2	-0,42*	0,85	-0,37*	1,00	0,06	-0,24	-0,31	0,36*	0,16	0,68*	0,25	0,00
Ki-67	-0,53*	0,15	-0,26	0,06	1,00	0,15	0,98*	0,53*	0,61*	-0,07	-0,09	-0,20
p53	0,45*	-0,14	0,26	-0,24	0,15	1,00	0,45*	0,19	0,16	-0,28	-0,19	-0,19
casp-3	0,90*	-0,47*	0,39*	-0,31	0,98*	0,45*	1,00	0,23	0,14	-0,17	-0,03	-0,11
EGFR	0,90*	-0,46*	0,42*	-0,36*	0,53*	0,19	0,23	1,00	0,80*	0,01	0,27	0,22
HER-2/neu	0,43*	0,14	0,13	0,16	0,61*	0,16	0,14	0,80*	1,00	-0,01	0,21	0,13
G	-0,67*	0,72*	-0,57*	0,68*	-0,07	-0,28	-0,17	0,01	-0,01	1,00	0,31	0,08
T	-0,33	0,26	-0,36	0,25	-0,09	-0,19	-0,03	0,27	0,21	0,31	1,00	0,46*
N	0,06	-0,11	-0,04	0,00	-0,20	-0,19	-0,11	0,22	0,13	0,08	0,46*	1,00

*: статистически значимая корреляционная связь ($p < 0,05$).

дифференцировки опухоли по показателю G ($r = 0,78$). Ассоциация между экспрессией MUC2 и Cdx-2 клетками РЖ с кишечным иммунофенотипом объясняется тем, что таргетным геном для фактора транскрипции Cdx-2 является ген *MUC2*. Так, связывание Cdx-2 с промоторным регионом *MUC2* приводит к активации синтеза одноименного муцина [9]. В современной научной литературе не найдено сведений о наличии корреляций между уровнями экспрессии MUC2, Cdx-2 и степенью дифференцировки РЖ. Согласно полученным нами данным, умеренная экспрессия маркеров кишечного иммунофенотипа ассоциирована с высокой и умеренной степенью дифференцировки АКЖКТ по показателю G. Сведения других авторов [6,7] о наличии корреляций между уровнями экспрессии MUC2 и Cdx-2, а также показателями T и N рака желудка в нашем исследовании не подтверждены (табл. 1).

Нами в предыдущих работах [18,19] установлено, что АКЖКТ характеризуется средним уровнем пролиферации опухолевых клеток [45,10 (30,58; 61,17) % по уровню экспрессии Ki-67], низким уровнем их апоптоза [18,81 (6,56; 24,40) % по уровню экспрессии p53 и 66,23 (45,94; 86,16) УЕОП по уровню экспрессии каспазы-3], а также значимой экспрессией опухолевыми клетками ростовых рецепторов семейства ErbB [в 76,66 % опухолей выявляется выраженная экспрессия EGFR (++/+++); 46,66 % аденокарцином имеют иммунопозитивный HER-2/neu статус (+++)]. Проведенный в этом исследовании корреляционный анализ (табл. 1) выявил ряд связей между вышеназванными параметрами и уровнями экспрессии желудочных, кишечных муцинов, Cdx-2 опухолевыми клетками АКЖКТ. Установлено, что средний уровень пролиферации и низкий уровень экспрессии мутантного p53 коррелируют с умеренным уровнем экспрессии MUC1 опухолевыми клетками АКЖКТ ($r = -0,53$ и $r = 0,45$ соответственно). Также имеется прямая сильная связь между экспрессией маркера апоптотической деградации каспазы-3 и экспрессией MUC1 опухолевыми клетками ($r = 0,80$), прямая средней силы связь между экспрессией каспазы-3 и MUC5AC ($r = 0,39$) и обратная средней силы связь между экспрессией каспазы-3 и MUC2 ($r = -0,47$). Таким образом, доказано, что снижение экспрессии муцинов желудочного типа опухолевыми клетками АКЖКТ ассоциировано с возрастанием уровня их пролифера-

ции, а также со снижением уровня их апоптоза; при этом показано, что возрастание экспрессии раковыми клетками муцина кишечного типа MUC2 также ассоциировано со снижением их апоптоза. Основываясь на литературных научных данных, отметим: снижение экспрессии MUC1 оказывает активирующее влияние на пролиферацию и ингибирующее влияние на апоптоз посредством формирования комплексов MUC1/ β -катенин, которые, транспортируясь в ядро, активируют экспрессию гена *CCND1* [6,8]. Известно, что снижение экспрессии MUC5AC ассоциировано с активацией PI3K/АКТ/mTOR-сигнального каскада [11]. Последний, в свою очередь, является одним из универсальных сигнальных путей регуляции клеточной пролиферации и апоптоза [20]. Полученные данные о наличии взаимосвязи между умеренной экспрессией MUC2 и низким уровнем апоптоза раковых клеток подтверждают важную роль кишечного муцина в прогрессии РЖ. Однако для выяснения механизма ассоциации между апоптотической гибелью и экспрессией MUC2 опухолевыми клетками РЖ необходимы дальнейшие молекулярно-иммуногистохимические исследования.

Установлено, что выраженная экспрессия эпидермального фактора роста (EGFR) обратно коррелирует с экспрессией муцинов желудочного типа ($r = -0,71$ для MUC1 и $r = -0,42$ для MUC5AC) и напрямую коррелирует с экспрессией кишечного муцина MUC2 ($r = 0,46$) и маркера энтеролиазации Cdx-2 ($r = 0,36$). HER-2/neu-положительный статус АКЖКТ обратно коррелирует с уровнем экспрессии пан-эпителиального мембранного муцина MUC1 ($r = -0,43$). Известно, что активация тирозинкиназных рецепторов, в том числе и ErbB, запускает процесс фосфорилирования пан-эпителиального мембранного муцина MUC1 [6,8]. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между возрастанием экспрессии рецепторов семейства ErbB и снижением экспрессии муцинов желудочного типа раковыми клетками АКЖКТ. Возрастание экспрессии маркеров кишечного иммунофенотипа, в свою очередь, ассоциировано с возрастанием уровня экспрессии EGFR. Однако механизм ассоциации между функцией рецепторов ErbB и экспрессией маркеров кишечного иммунофенотипа опухолевыми клетками РЖ пока не расшифрован.

Выводы

1. Гиперпластические полипы желудка характеризуются высоким уровнем экспрессии эпителиальными клетками MUC5AC [100,93 (97,55; 115,38) УЕОП], умеренным уровнем экспрессии MUC1 [89,38 (76,06; 99,23) УЕОП], а также низкими уровнями экспрессии MUC2 и Cdx-2 [29,00 (23,41; 42,36) УЕОП и 39,02 (34,74; 44,18) УЕОП соответственно].

2. Опухолевые клетки аденокарциномы желудка кишечного типа, в сравнении с эпителием гиперпластических полипов, реже экспрессируют муцины желудочного типа и характеризуются умеренными уровнями экспрессии MUC5AC [65,12 (58,94; 68,37) УЕОП], MUC1 [63,19 (45,32; 81,05) УЕОП], MUC2 [63,17 (51,07; 82,08) УЕОП], Cdx-2 [69,40 (65,94; 88,33) УЕОП].

3. Аденокарциному желудка кишечного типа характеризует наличие прямых корреляций между уровнями экспрессии опухолевыми клетками муцинов кишечного типа и степенью гистологической дифференцировки опухоли ($r = 0,72$ для MUC2, $r = 0,68$ для Cdx-2), обратных корреляций между уровнями экспрессии опухолевыми клетками муцинов желудочного типа и степенью гистологической дифференцировки опухоли ($r = -0,67$ для MUC1, $r = -0,57$ для MUC5AC), а также обратных корреляционных связей между уровнями экспрессии опухолевыми клетками муцинов желудочного и кишечного типов ($r = -0,37$ для MUC5AC и MUC2, $r = -0,55$ для MUC1 и MUC2, $r = -0,42$ для MUC1 и Cdx-2).

4. В аденокарциноме желудка кишечного типа снижение уровня экспрессии опухолевыми клетками MUC1 ассоциировано с возрастанием уровня их пролиферации [$r = -0,53$], а снижение уровня экспрессии MUC1 и MUC5AC – со снижением уровня их апоптоза [$r = 0,45$ для MUC1 и p53, $r = 0,80$ для MUC1 и каспаза-3, $r = 0,39$ для MUC5AC и каспаза-3], а также с возрастанием экспрессии ростовых рецепторов семейства ErbB раковыми клетками [$r = -0,71$ для MUC1 и EGFR, $r = -0,43$ для MUC1 и HER-2/neu, $r = -0,42$ для MUC5AC и EGFR].

5. В аденокарциноме желудка кишечного типа возрастание уровня экспрессии опухолевыми клетками MUC2 ассоциировано со снижением уровня их апоптоза [$r = -0,47$ для MUC2 и каспаза-3], а возрастание уровня экспрессии MUC2 и Cdx-2 – с возрастанием уровня экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста EGFR [$r = 0,46$ для MUC2 и EGFR, $r = 0,36$ для Cdx-2 и EGFR].

Финансирование. Работа выполнена в рамках госбюджетной НИР «Ранне молекулярно-генетичне та імуногістохімічне прогнозування схильності до прогресування раку легенів та органів травлення» (0117U002580) 2017–2019, которая финансируется МЗ Украины.

Funding: The research was carried out within the state budget scientific-research work “Early molecular genetic and immunohistochemical predicting of susceptibility to lung and digestive system cancer progression” (0117U002580), 2017-2019, funded by the Ministry of Health of Ukraine.

Список литературы

[1] Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *International Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 136. – №5. – P. E359–386.

- [2] WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system / F. T. Bozman, F. Carneiro, R. H. Hruban, R. H. Stanley. – Berlin : Springer-Verlag, 2010. – 311 p.
- [3] Namikawa T. Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma / T. Namikawa, K. Hanazaki // *World Journal of Gastroenterology*. – 2010. – Vol. 16. – №37. – P. 4634–4639.
- [4] Clinicopathologic and molecular characteristics of gastric cancer showing gastric and intestinal mucin phenotype / N. Oue, K. Sentani, N. Sakamoto, W. Yasui // *Cancer Science*. – 2015. – Vol. 106. – P. 951–958.
- [5] Prognostic value of Muc5AC in gastric cancer: A meta-analysis / C. Zhang, K. He, F. Pan et al. // *World Journal of Gastroenterology*. – 2015. – Vol. 21. – №36. – P. 10453–10460.
- [6] Boltin D. Mucins in Gastric Cancer – An Update / D. Boltin, Y. Niv // *Journal of Gastrointestinal & Digestive System*. – 2013. – Vol. 3. – №123. – P. 15519–15527.
- [7] Prognostic significance of MUC1, MUC2 and MUC5AC expressions in gastric carcinoma / O. Ilhan, U. Han, B. Onal, S. Y. Celik // *The Turkish Journal of Gastroenterology*. – 2010. – №4. – P. 345–352.
- [8] Prognostic Significance of Mucin Antigen MUC1 in Various Human Epithelial Cancers / F. Xu, F. Liu, H. Zhao et al. // *Medicine*. – 2015. – №94. – P. 1–10.
- [9] Prognostic significance of Cdx2 immunohistochemical expression in gastric cancer: a meta-analysis of published literatures / X. Wang, W. Wei, F. Kong et al. // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. – 2012. – Vol. 31. – №98. – P. 1–9.
- [10] Immunohistochemical Profile of Mucins and their Expression in Precancerous Changes of the Stomach / S. V. Vernygorodskiy, L. V. Fomina, M. V. Mnikhovich et al. // *International Journal of BioMedicine*. – 2013. – Vol. 35. – №2. – P. 115–118.
- [11] Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer / S. Kim, C. Kwon, N. Shin et al. // *International Journal of Cancer*. – 2014. – №134. – P. 114–124.
- [12] Correlations of Human Epithelial Growth Factor Receptor 2 Overexpression with MUC2, MUC5AC, MUC6, p53, and Clinicopathological Characteristics in Gastric Cancer Patients with Curative Resection / K. K. Park, S. Yang, K. W. Seo et al. // *Gastroenterology Research and Practice*. – 2015. – Vol. 2015. – P. 1–9.
- [13] Jang B. Molecular pathology of gastric carcinoma / B. Jang, W. H. Kim // *Pathobiology*. – 2011. – №78. – P. 302–310.
- [14] Malignant transformation of hyperplastic gastric polyps: An immunohistochemical and pathological study of the changes of neoplastic phenotype / I. Johji, H. Shinichi, I. Kazuhito et al. // *Oncology letters*. – 2014. – Vol. 7. – №5. – P. 1459–1463.
- [15] Патент України на корисну модель №99314 Україна, МПК (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Спосіб фотоцифрової морфометрії імуногістохімічних препаратів / В.О. Туманський, А.В. Євсєєв, І.С. Коваленко, М.Д. Зубко; заявник та патентовласник Запорізький держ. мед. ун-т. – №U 2014 14 103; заявл. 29.12.2014; опубл. 25.05.1 // *Бюлетень*. – №10.
- [16] CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer / J. M. Kang, B. H. Lee, N. Kim et al. // *Journal of Korean Medical Science*. – 2011. – Vol. 26. – №5. – P. 647–653.
- [17] Overexpression of Cdx2 inhibits progression of gastric cancer in vitro / Y. Xie, L. Li, X. Wang et al. // *International Journal of Oncology*. – 2010. – №36. – P. 509–516.
- [18] Tumanskiy V. A. Comparative immunohistochemical characteristic of expression levels of Ki-67, p53, caspase-3 in non-invasive and invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma / V. A. Tumanskiy, T. A. Khrystenko // *Патологія*. – 2016. – №2(37). – С. 70–75.
- [19] Туманський В. А. Особливості транскрипційної активності гена K-RAS і експресії рецепторів сімейства ErbB в аденокарциноме желудка кишечного типа / В. А. Туманський, Т. А. Христенко // *Патологія*. – 2017. – №2(40). – С. 129–135.
- [20] Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response / J. A. McCubrey, L. S. Steelman, W. H. Chappell et al. // *Oncotarget*. – 2012. – Vol. 3. – №9. – P. 954–987.

References

- [1] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Dikshit, R., Eser, S., Mathers, C., Rebelo, M., et al. (2015) Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 136(5), E359–386. doi: 10.1002/ijc.29210.
- [2] Bozman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., & Stanley, R. N. (2010) *WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system*. Berlin: Springer-Verlag.
- [3] Namikawa, T., & Hanazaki, K. (2010) Mucin phenotype of gastric cancer and clinicopathology of gastric-type differentiated adenocarcinoma. *World Journal of Gastroenterology*, 16(37), 4634–4639. doi: 10.3748/wjg.v16.i37.4634.

- [4] Oue, N., Sentani, K., Sakamoto, N., & Yasui, W. (2015) Clinicopathologic and molecular characteristics of gastric cancer showing gastric and intestinal mucin phenotype. *Cancer Science*, 106, 951–958. doi: 10.1111/cas.12706.
- [5] Zhang, C., He, K., Pan F., Li, Y., & Wu, J. (2015) Prognostic value of Muc5AC in gastric cancer: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(36), 10453–10460. doi: 10.3748/wjg.v21.i36.10453.
- [6] Boltin, D., & Niv, Y. (2013) Mucins in Gastric Cancer – An Update. *Journal of Gastrointestinal & Digestive System*, 3(123), 15519–15527. doi: 10.4172/2161-069X.1000123.
- [7] Ilhan, O., Han, U., Onal, B., & Celik, S. Y. (2010) Prognostic significance of MUC1, MUC2 and MUC5AC expressions in gastric carcinoma. *The Turkish Journal of Gastroenterology*, 4, 345–352.
- [8] Xu, F., Liu, F., Zhao, H., An, G., & Feng, G. (2015) Prognostic Significance of Mucin Antigen MUC1 in Various Human Epithelial Cancers. *Medicine*, 94, 1–10. doi: 10.1097/MD.0000000000002286.
- [9] Wang, X., Wei, W., Kong, F., Lian, C., Luo, W., Xiao, Q., & Xie, Y. (2012) Prognostic significance of Cdx2 immunohistochemical expression in gastric cancer: a meta-analysis of published literatures. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, 31(98), 1–9. doi: 10.1186/1756-9966-31-98.
- [10] Vernygorodskiy, S. V., Fomina, L. V., Mnikhovich, M. V., Kaminska, N. A., Datsenko, G. V., Berezovskiy, A. M., et al. (2013) Immunohistochemical Profile of Mucins and their Expression in Precancerous Changes of the Stomach. *International Journal of Biomedicine*, 35(2), 115–118.
- [11] Kim, S., Kwon, C., Shin, N., Park, D., Moon, J. H., Kim, G. H., & Jeon, T. Y. (2014) Decreased Muc5AC expression is associated with poor prognosis in gastric cancer. *International Journal of Cancer*, 134, 114–124. doi: 10.1002/ijc.28345.
- [12] Park, K. K., Yang, S., Seo, K. W., Yoon, K. Y., Lee, S. H., Jang, H. K., & Shin, Y. M. (2015) Correlations of Human Epithelial Growth Factor Receptor 2 Overexpression with MUC2, MUC5AC, MUC6, p53, and Clinicopathological Characteristics in Gastric Cancer Patients with Curative Resection. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 1–9. doi: 10.1155/2015/946359.
- [13] Jang, B., & Kim, W. H. (2011) Molecular pathology of gastric carcinoma. *Pathobiology*, 78, 302–310. doi: 10.1159/000321703.
- [14] Johji, I., Shinichi, H., Kazuhito, I., Miwa, S., Nakajima, T., Nomoto, K., et al. (2014) Malignant transformation of hyperplastic gastric polyps: An immunohistochemical and pathological study of the changes of neoplastic phenotype. *Oncology Letters*, 7(5), 1459–1463. doi: 10.3892/ol.2014.1932.
- [15] Tumanskiy, V. O., Yevsieiev, A. V., Kovalenko, I. S., & Zubko, M. D. (patentee) (2015) Patent Ukrainy na korysnu model №99314 Ukraina, MPK (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Sposib fototsyvrovoi morfometrii imunohistokhimichnykh preparativ [Ukraine patent for utility model №99314 Ukraina, IPC (2015) G01N 21/00, G06K 9/00. Method of photo digital morphometrical study of immunohistochemical micropreparations]. *Biuletyn*, 10. [in Ukrainian].
- [16] Kang, J. M., Lee, B. H., Kim, N., Lee, H. S., & Lee, H. E. (2011) CDX1 and CDX2 expression in intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 26(5), 647–653. doi: 10.3346/jkms.2011.26.5.647.
- [17] Xie, Y., Li, L., Wang, X., Qin, Y., Qian, Q., Yuan, X., & Xiao, Q. (2010) Overexpression of Cdx2 inhibits progression of gastric cancer in vitro. *International Journal of Oncology*, 36, 509–516.
- [18] Tumanskiy, V. A., & Khrystenko, T. A. (2016) Comparative immunohistochemical characteristic of expression levels of Ki-67, p53, caspase-3 in non-invasive and invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma. *Pathologia*, 2(37), 70–75. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2016.2.81333.
- [19] Tumanskiy, V. A., & Khrystenko, T. A. (2017) Osobennosti transkripcionnoj aktivnosti gena K-RAS i e'kspressii receptorov semejstva ErbB v adenokarcinome zheludka kishechnogo tipa [The features of transcriptional activity of K-RAS gene and expression of ErbB family receptors in intestinal-type gastric adenocarcinoma]. *Pathologia*, 2(40), 129–135 [in Russian]. doi: http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109250.
- [20] McCubrey, J. A., Steelman, L. S., Chappell, W. H., Abrams, S. L., Montalto, G., Cervello, M., et al. (2012) Mutations and deregulation of Ras/Raf/MEK/ERK and PI3K/PTEN/Akt/mTOR cascades which alter therapy response. *Oncotarget*, 3(9), 954–987. doi: 10.18632/oncotarget.652.

Христенко Т. А., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Туманський В. О., д-р мед. наук, професор каф. патологічної анатомії та судової медицини, проректор із наукової роботи, Запорізький державний медичний університет, заслужений діяч науки та техніки України.

Христенко Т. О., аспирант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Tumanskiy V. A., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Pro-rector for Scientific Work, Zaporizhzhia State Medical University, Honored Worker of Science and Technique of Ukraine.

Khrystenko T. A., MD, Postgraduate Student, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 23.08.2017

Після доопрацювання / Revised: 28.08.2017

Прийнято до друку / Accepted: 31.08.2017

Сведения об авторах:

Туманский В. А., д-р мед. наук, профессор каф. патологической анатомии и судебной медицины, проректор по научной работе, Запорожский государственный медицинский университет, заслуженный деятель науки и техники Украины.