Архив патологии
2026, т. 88, №2, с. 6–13
https://doi.org/10.17116/patol2026880216

Russian Journal of Archive of Patology
2026, vol. 88, no. 2, pp. 6–13
https://doi.org/10.17116/patol2026880216

PDCD4 как белок супрессии опухолевого роста в слизистой оболочке желудка при ранних, выраженных предраковых изменениях и аденокарциноме желудка

© Алексей Владимирович Кононов, Вячеслав Александрович Рубцов, Елена Геннадьевна Поморгайло, Сергей Игоревич Мозговой, Анна Геннадьевна Шиманская, Марина Владимировна Маркелова

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия

РЕЗЮМЕ

Белок PDCD4 (programmed cell death protein 4) является важнейшим белком-мишенью, в частности, для хорошо изученной miR-21, за счет подавления синтеза которого некодирующая РНК реализует свое влияние на ключевые биологические процессы клетки. При этом сама miR-21 является одним из наиболее актуальных маркеров-предикторов в отношении оценки риска развития рака желудка.

Цель исследования. Оценка экспрессии PDCD4 в качестве потенциального маркера предикции развития рака желудка и дифференциальной диагностики дисплазии слизистой оболочки желудка.

Материал и методы. Сравнительная иммуногистохимическая оценка белка PDCD4 была проведена в биопсийном материале слизистой оболочки антрального отдела желудка с признаками хронического гастрита и с дисплазией слизистой оболочки желудка, в операционном материале желудков, резецированных по поводу аденокарциномы.

Результаты. В слизистой оболочке желудка с признаками хронического гастрита сохранялась высокая иммуногистохимическая экспрессия PDCD4 вне зависимости от выраженности воспаления, атрофии, типа метаплазии. Экспрессия белка PDCD4 в группе биоптатов с дисплазией была значимо ниже в сравнении с образцами слизистой оболочки желудка с признаками хронического гастрита (p=0,00001) и не имела отличий от таковой в тканях аденокарциномы (p=0,43). Модель простой логистической регрессии продемонстрировала значимую отрицательную связь индекса белка PDCD4 с дисплазией в слизистой оболочке желудка (ОШ=0,27, ДИ=[0,16-0,46]).

Заключение. Низкий уровень экспрессии белка PDCD4 при дисплазии в слизистой оболочке желудка и высокие ее значения вне зависимости от наличия и выраженности атрофии и воспаления могут свидетельствовать о его высоком потенциале PDCD4 при дифференциальной диагностике неопределенной и истинной дисплазии слизистой оболочки желудка.

Ключевые слова: *рак желудка, хронический гастрит, дисплазия в слизистой оболочке желудка, PDCD4.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кононов А.В. — https://orcid.org/0000-0001-8607-7831
Рубцов В.А. — https://orcid.org/0000-0003-1834-3629
Поморгайло Е.Г. — https://orcid.org/0000-0002-9857-1674
Мозговой С.И. — https://orcid.org/0000-0001-7200-7082
Шиманская А.Г. — https://orcid.org/0000-0003-0949-8709
Маркелова М.В. — https://orcid.org/0000-0002-5356-9669
Автор, ответственный за переписку: Рубцов В. А. — e-mail: rubtsov.omgmu@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кононов А.В., Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Маркелова М.В. PDCD4 как белок супрессии опухолевого роста в слизистой оболочке желудка при ранних, выраженных предраковых изменениях и аденокарциноме желудка. *Архив патологии*. 2026;88(2):6–13. https://doi.org/10.17116/patol2026880216

PDCD4 as tumor suppressor protein in gastric mucosa in early, advanced precancerous lesions and gastric adenocarcinoma

© A.V. Kononov, V.A. Rubtsov, E.G. Pomorgailo, S.I. Mozgovoi, A.G. Shimanskaya, M.V. Markelova

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

ABSTRACT

The PDCD4 (programmed cell death protein 4) protein is a key target protein, in particular for the well-studied miR-21. By suppressing its synthesis, miR-21 exerts its influence on key cellular biological processes. Furthermore, miR-21 itself is one of the most relevant predictor markers for assessing the risk of developing gastric cancer.

Objective. Evaluation of PDCD4 expression as a potential marker for gastric cancer prediction and in the differential diagnosis of gastric mucosal dysplasia.

Material and methods. Comparative immunohistochemical analysis of PDCD4 protein was performed in biopsy specimens of the antral gastric mucosa with signs of chronic gastritis and gastric mucosal dysplasia, as well as in surgical specimens from stomachs resected for adenocarcinoma.

Results. In gastric mucosa with signs of chronic gastritis, high immunohistochemical expression of PDCD4 was maintained, regardless of the severity of inflammation, atrophy, and type of metaplasia. PDCD4 protein expression in the dysplasia group

was significantly lower compared to gastric mucosal biopsy samples with signs of chronic gastritis (p=0.00001) and did not differ from that in adenocarcinoma tissues (p=0.43). A simple logistic regression model demonstrated a significant negative association between PDCD4 protein expression and dysplasia in the gastric mucosa (OR=0.27, CI=[0.16-0.46]).
Conclusion. Low PDCD4 protein expression in dysplasia in the gastric mucosa and high levels regardless of the presence and severity of atrophy and inflammation may indicate its high potential for use in the differential diagnosis of indefinite for dysplasia and true dysplasia of the gastric mucosa.

Keywords: *gastric cancer, chronic gastritis, gastric epithelial dysplasia, PDCD4.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kononov A.V. — https://orcid.org/0000-0001-8607-7831
Rubtsov V.A. — https://orcid.org/0000-0003-1834-3629
Pomorgailo E.G. — https://orcid.org/0000-0002-9857-1674
Mozgovoi S.I. — https://orcid.org/0000-0001-7200-7082
Shimanskaya A.G. — https://orcid.org/0000-0003-0949-8709
Markelova M.V. — https://orcid.org/0000-0002-5356-9669
Corresponding author: Rubtsov V. A. — e-mail: rubtsov.omgmu@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kononov AV, Rubtsov VA, Pomorgailo EG, Mozgovoi SI, Shimanskaya AG, Markelova MV. PDCD4 as tumor suppressor protein in gastric mucosa in early, advanced precancerous lesions and gastric adenocarcinoma. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2026;88(2):6–13. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol2026880216

По данным Международного агентства по изучению рака ВОЗ, рак желудка (РЖ) занимает 6-е место по частоте и 7-е среди причин смерти от опухолевых заболеваний в мире [1]. В России РЖ занимает 6-е место в структуре онкологической заболеваемости, при этом отмечается более высокая смертность — 2-е место среди всех опухолей в Российской Федерации, а среднероссийский показатель несвоевременной диагностики (III—IV клиническая стадия) РЖ в 2023 г. составил 57%, летальность больных в течение года с момента установления диагноза превышает 40%. Также нужно отметить прерванную наблюдавшуюся ранее тенденцию к снижению заболеваемости, в 2022 и 2023 гг. выявлено увеличение количества диагностированных случаев [2].

Перспективные пути решения этой проблемы — ранняя диагностика и прогноз риска развития РЖ при помощи оценки в слизистой оболочке желудка (СОЖ) молекулярных маркеров, нарушение экспрессии которых возникает на ранних этапах канцерогенеза. Потенциал развития данного направления также отмечается экспертами ВОЗ: «Возможность использования молекулярных маркеров в отношении стратификации риска развития РЖ находится на этапе исследования» [3].

Белок PDCD4 (programmed cell death protein 4) является важнейшим белком-мишенью, в частности, для хорошо изученной miR-21, за счет подавления синтеза которого некодирующая РНК реализует свое влияние на ключевые биологические процессы клетки [4—6]. При этом сама miR-21 является одним из наиболее актуальных маркеров-предикторов в отношении оценки риска развития РЖ [7—9]. Белок PDCD4 взаимодействует с eIF4A (эукариотический фактор инициации трансляции 4A), который затем связывается с eIF4G (эукариотический фактор инициации трансляции 4G) и формирует эукариотический комплекс инициации трансляции (eIF4F), необходимый для кэп-зависимой трансляции и синтеза белков [10]. Взаимодействие с белком PDCD4 ведет к подавлению хеликазной активности eIF4A по отношению к мРНК и ингибированию кэп-зависимой трансляции, таким образом происходит подавление гиперпродукции большого количества белков, таких как SIN1, c-Myc, XIAP, TWIST1, связанных с регуляцией апоптоза, пролиферации, эпителиально-мезенхимального перехода, за счет чего и реализуется роль PDCD4 как онкосупрессора [11—13].

В клетках злокачественных опухолей показано выраженное снижение количества белка PDCD4, в норме расположенного преимущественно в ядре и в меньшей степени — в цитоплазме клеток [11]. Также был продемонстрирован высокий уровень мутаций с утратой экспрессии белка PDCD4 и гиперэкспрессии miR-21 при микросателлит-нестабильном РЖ [14]. Таким образом, оценка белка PDCD4 в СОЖ представляет интерес с точки зрения его возможного предиктивного и диагностического потенциала в отношении определения предраковых изменений и РЖ.

Цель исследования — оценка экспрессии PDCD4 в качестве потенциального маркера предикции развития рака желудка и дифференциальной диагностики дисплазии слизистой оболочки желудка.

Материал и методы

Объектами исследования были фрагменты слизистой оболочки желудка. В 1-ю группу вошло 62 образца эндоскопического биопсийного материала СОЖ пациентов с диспептическими жалобами (35 мужчин, 27 женщин, средний возраст 51±14 лет) при хроническом гастрите (по международному протоколу OLGA [15]). Из 5 фрагментов условно выделен 1 образец слизистой оболочки антрального отдела желудка с так называемыми ранними предраковыми изменениями [15].

Во 2-й группе представлен операционный материал — 60 случаев спорадического РЖ (39 мужчин, 21 женщина, средний возраст 64±9 лет). В каждом случае из резецированного желудка проводили забор 1 образца ткани опухоли и 1 фрагмента слизистой оболочки антрального отдела желудка дистантной зоны (на отдалении от границы опухолевого роста не менее 10 мм). Тубулярная аденокарцинома (ICD-O код 8211/3) обнаружена в 57 случаях, папиллярная аденокарцинома (ICD-O код 8260/3) выявлена в 3 случаях; дифференцировка опухоли в 29 случаях соответствовала низкой степени злокачественности (высоко- и умеренно дифференцированные), в 31 случае — высокой степени

злокачественности (низкодифференцированные) в соответствии с «Классификацией опухолей системы пищеварения Всемирной организации здравоохранения», 5-й пересмотр [3]. В 36 случаях опухоль находилась в антральном отделе, в 24 — в теле желудка. Исключались из исследования дискогезивная и перстневидно-клеточная карцинома, карцинома с лимфоидной стромой.

В 3-ю группу вошло 50 случаев эндоскопического биопсийного исследования СОЖ пациентов с диспептическими жалобами (21 мужчина, 29 — женщин, средний возраст 66±10 лет) и наличием в биоптате дисплазии эпителия («выраженные предраковые изменения» [15]): 25 образцов СОЖ соответствовали дисплазии низкой степени, 25 случаев —высокой степени. В соответствии с фенотипическими вариантами из всех случаев дисплазии низкой степени 16 соответствовали кишечному фенотипу, 4 — пилорическому, 4 — фовеолярному, 1 — зубчатому; среди случаев дисплазии высокой степени 23 имели кишечный фенотип, 1 — пилорический, 1 — фовеолярный [3].

Гистологическую проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике. Выраженность воспаления и атрофии в биоптатах СОЖ, образцах операционного материала оценивали при помощи визуально-аналоговых шкал Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [16].

Гистохимическое определение и типирование кишечной метаплазии биоптатов 1-й группы проводились за счет комбинированной гистохимической методики обнаружения щеточной каемки (полная, тип I), гистохимического типирования муцинов при помощи окраски альциановым синим и реактивом Шиффа/ШИК-реакции (неполная, II тип), диамином железа (неполная, III тип) [17].

Для проведения иммуногистохимического (ИГХ) исследования с помощью модифицированного метода tissue microarray были сформированы тканевые матрицы, включающие 20 исследуемых образцов и отрицательный внешний контроль [18]. ИГХ-оценка экспрессии PDCD4 во всех случаях проводилась на парафиновых срезах с использованием кроличьих моноклональных антител, разведение 1:100 (клон EP102, Abcam, Великобритания) с использованием системы детекции Diagnostic BioSystems (США). Депарафинизация и регидратация, высокотемпературная демаскировка антигена при pH 6,0 в цитратном буфере, инкубация с антителами проводились по стандартному протоколу в соответствии с инструкцией производителя. Лимфоциты воспалительного инфильтрата использовались в качестве внутреннего положительного контроля, фрагмент ткани аденокарциномы толстой кишки использовался как внешний отрицательный контроль.

Для анализа результатов ИГХ-исследования белка PDCD4 использовался оригинальный метод расчета индекса полуколичественной ИГХ-оценки белка PDCD4 [19] по следующей формуле:

$$\text{Индекс PDCD4} = \text{ЭЯ} + \text{ЭЦ}, \text{ где } \text{ЭЯ} = \text{ЧОЯ} \cdot \text{ИЯ},$$

где ЭЯ — экспрессия в ядре; ЧОЯ — частота окрашивания ядер (отсутствие экспрессии — 0 баллов, 1—30% окрашенных ядер — 1 балл, 31—70% окрашенных ядер — 2 балла, более 70% окрашенных ядер — 3 балла); ИЯ — интенсивность окраски ядер (отсутствие метки — 0 баллов, слабая метка — 1 балл, умеренная интенсивность метки — 2 балла, выраженная интенсивность метки — 3 балла); ЭЦ — экспрессия в цитоплазме, полуколичественная визуальная оценка интенсивности окраски цитоплазмы (отсутствие метки — 0 баллов, слабая метка — 1 балл, умеренная интенсивность метки — 2 балла, выраженная интенсивность метки — 3 балла).

Микрофотографии выполнены камерой AxioCam MRc5, микроскоп Axioscope 40, обработка изображений проведена при помощи пакета программного обеспечения ZEISS ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Статистическая обработка данных выполнялась в Microsoft Office Excel (Microsoft, США), пакет Statistika 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде медианы, межквартильного диапазона, максимального и минимального значения (количественные данные, распределение, отличающееся от нормального), среднеарифметического и стандартного отклонения (количественные данные, распределение, соответствующее нормальному), процентного соотношения (номинальные данные). Аналитическая статистика выполнена с использованием точного критерия Фишера (номинальные данные, малое количество случаев в одной или более вариант), критерия Манна—Уитни (порядковые данные, сравнение 2 групп), критерия Краскела—Уоллиса с апостериорным попарным сравнением с использованием критерия Манна—Уитни с поправкой Бонферрони (порядковые данные, сравнение 3 групп и более). Для оценки прогностического и диагностического потенциала использовался метод простого регрессионного анализа, ROC-анализ.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 16 от 28.12.23).

Результаты и обсуждение

В 1-й группе по результатам гистологической оценки была обнаружена меньшая степень выраженности воспаления (слабое — 28, умеренное — 25, выраженное — 9 образцов) и атрофии (атрофия отсутствует — 28, слабая — 20, умеренная — 8, выраженная — 6 образцов) в сравнении с образцами СОЖ дистантной зоны 2-й группы (слабое воспаление в 17 случаях, умеренное в 30, выраженное в 13; атрофия отсутствовала в 20 случаях, слабая — в 12, умеренная — в 10, выраженная — в 18 образцах). В отношении воспаления различия оказались статистически незначимыми (p=0,082), а большая выраженность атрофии в образцах СОЖ дистантной зоны 2-й группы была статистически значимой (p=0,034).

По результатам гистохимического типирования кишечная метаплазия в 1-й группе соответствовала полной (тип I) в 12 случаях, неполной (тип II) в 5 случаях, неполной (тип III) в 3 образцах; в образцах СОЖ дистантной зоны 2-й группы кишечная метаплазия была полной (тип I) в 21 образце, неполной (тип II) в 6, неполной (тип III) в 5 образцах. При этом отличий в распределении между группами не обнаружено (p=0,86).

Экспрессия PDCD4 в слизистой оболочке желудка на этапах каскада канцерогенеза

При ИГХ-оценке PDCD4 в СОЖ как в группе биопсийного материала при хроническом гастрите, так и в дистантной зоне операционного материала выявлена выражен-

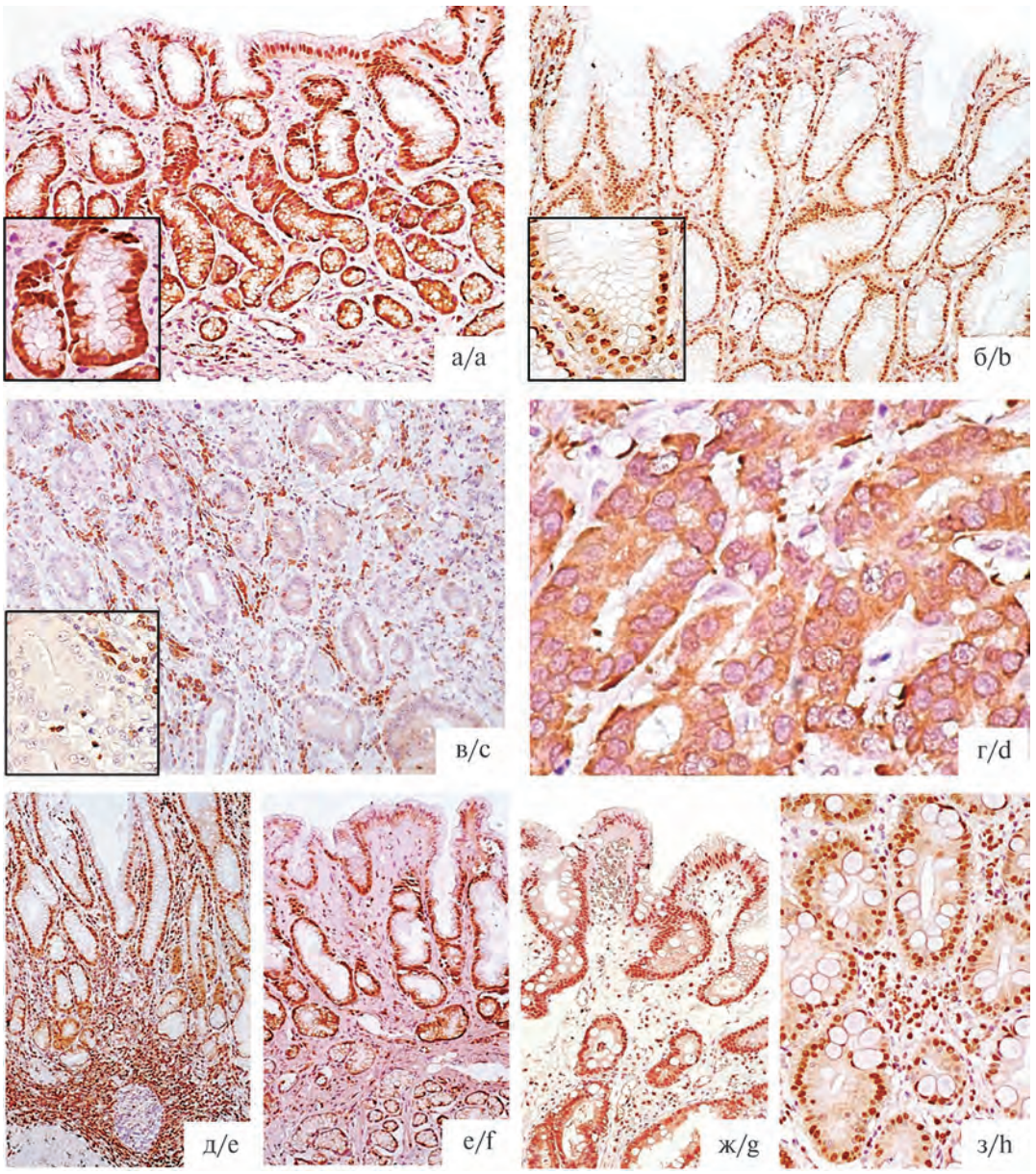


***Рис. 1.* Экспрессия белка PDCD4 в слизистой оболочке и аденокарциноме желудка.**

а — биоптат СОЖ антрального отдела, интенсивная, преимущественно ядерная экспрессия в эпителиоцитах (индекс PDCD4 — 10 баллов); б — образец СОЖ антрального отдела дистантной зоны, интенсивная ядерная экспрессия в эпителиоцитах (индекс PDCD4 — 9 баллов); в — высокодифференцированная тубулярная аденокарцинома, утрата экспрессии PDCD4 в опухолевых клетках (индекс PDCD4 — 1 балл); г — умеренно-дифференцированная тубулярная аденокарцинома, утрата ядерной при наличии интенсивной цитоплазматической экспрессии (индекс PDCD4 — 4 балла); д — СОЖ антрального отдела дистантной зоны 2-й группы, отсутствие продукции белка PDCD4 в светлом центре лимфоидного фолликула; е — биоптат СОЖ антрального отдела, умеренная абсолютная атрофия, выраженная экспрессия белка PDCD4 (индекс PDCD4 — 10 баллов); ж — биоптат СОЖ антрального отдела, неполная (тип II) кишечная метаплазия, выраженная экспрессия PDCD4 (индекс PDCD4 — 10 баллов); з — биоптат СОЖ антрального отдела, полная (тип I) кишечная метаплазия, выраженная экспрессия PDCD4 (индекс PDCD4 — 10 баллов). Иммуногистохимическая реакция, а—в — ×200 (врезки ×400); г — ×400; д—е — ×100; ж — ×200; з — ×400.

***Fig. 1.* Expression of the PDCD4 protein in the gastric mucosa and adenocarcinoma.**

a — antral mucosa biopsy, intense, nuclear expression in epithelial cells (PDCD4 index — 10 points); b — antral mucosa of the distant zone, intense nuclear expression in epithelial cells (PDCD4 index — 9 points); c — well-differentiated tubular adenocarcinoma, loss of PDCD4 expression in tumor cells (PDCD4 index — 1 point); d — moderately differentiated tubular adenocarcinoma, loss of nuclear expression in the presence of intense cytoplasmic expression (PDCD4 index — 4 points). e — antrum mucosa of the distant zone of the second group, absence of PDCD4 protein production in the light center of the lymphoid follicle; f — biopsy of the antrum mucosa, moderate absolute atrophy, pronounced expression of PDCD4 protein (PDCD4 index — 10 points); g — biopsy of the antrum mucosa, incomplete (type II) intestinal metaplasia, pronounced expression of PDCD4 (PDCD4 index — 10 points); h — biopsy of the antrum mucosa, complete (type I) intestinal metaplasia, pronounced expression of PDCD4 (PDCD4 index — 10 points).

Immunohistochemical reaction, a—c — ×200 (inserts ×400); d — ×400; e—f — ×100; g — ×200, h — ×400.

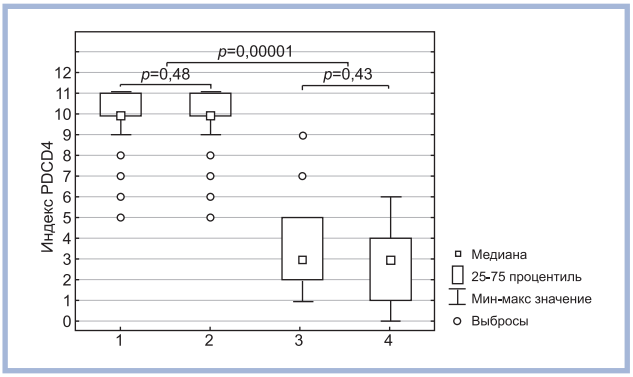


Рис. 2. **Распределение значений индекса белка PDCD4 в исследуемых группах.**

1 — группа биоптатов СОЖ при хроническом гастрите; 2 — образцы дистантной зоны операционного материала желудка; 3 — группа биоптатов СОЖ с наличием дисплазии; 4 — образцы аденокарциномы желудка.

Fig. 2. **Distribution of PDCD4 protein index values in the study groups.**

1 — group of gastric mucosa biopsies with chronic gastritis, 2 — samples from the distant zone of gastric surgical specimens, 3 — group of gastric mucosa biopsies with dysplasia, 4 — gastric adenocarcinoma samples.

ная ядерная экспрессия и слабая либо умеренная цитоплазматическая экспрессия в эпителиоцитах, что соответствует данным, показанным в аналогичных работах [14]. Было получено высокое значение индекса ИГХ-оценки белка PDCD4: медиана составила 10 баллов (10—11) в обеих группах **(рис. 1, а—б; рис. 2)**.

Интенсивная ядерная метка PDCD4 отмечалась в подавляющем большинстве эпителиальных клеток СОЖ при различной степени выраженности воспалительной инфильтрации и атрофии, а также при регенераторных изменениях эпителиоцитов. В случае формирования лимфоидных фолликулов отмечалось отсутствие ИГХ-метки белка PDCD4 в светлых центрах **(рис. 1, д—е)**. Это соответствует функции белка PDCD4 как ингибитора пролиферации, продемонстрированной в ряде работ [11,12].

В очагах кишечной метаплазии ядерная экспрессия PDCD4 сохранялась на высоком уровне, в отдельных случаях даже несколько превышая по интенсивности ядерную метку в эпителии фовеолярного типа и железах пилорического типа, что наблюдалось вне зависимости от типа метаплазии как в случае полной (тип I), так и неполной (тип II и III) кишечной метаплазии **(рис. 1, ж—з)**. По результатам сравнения статистически значимые различия в уровне экспрессии белка PDCD4 обнаружены не были как в группе биоптатов СОЖ при хроническом гастрите, так и в группе дистантной зоны в зависимости от выраженности воспаления (p= 0,85; p= 0,59), атрофии (p=0,46; p=0,66), типа метаплазии (p=0,24; p=0,92).

В тканях аденокарциномы при анализе результатов полуколичественной ИГХ-оценки белка PDCD4 отмечался низкий уровень продукции белка PDCD4 главным образом за счет исчезновения ядерной экспрессии белка. При этом в части случаев сохранялась цитоплазматическая экспрессия белка PDCD4 **(рис. 1, в-г)**. Медиана индекса PDCD4 составила 3 балла (1—4) **(см. рис. 2)**. При сравнении значений индекса PDCD4 в опухолях с низкой и высокой степенью дифференцировки статистически значимые различия не обнаружены (p=0,85).

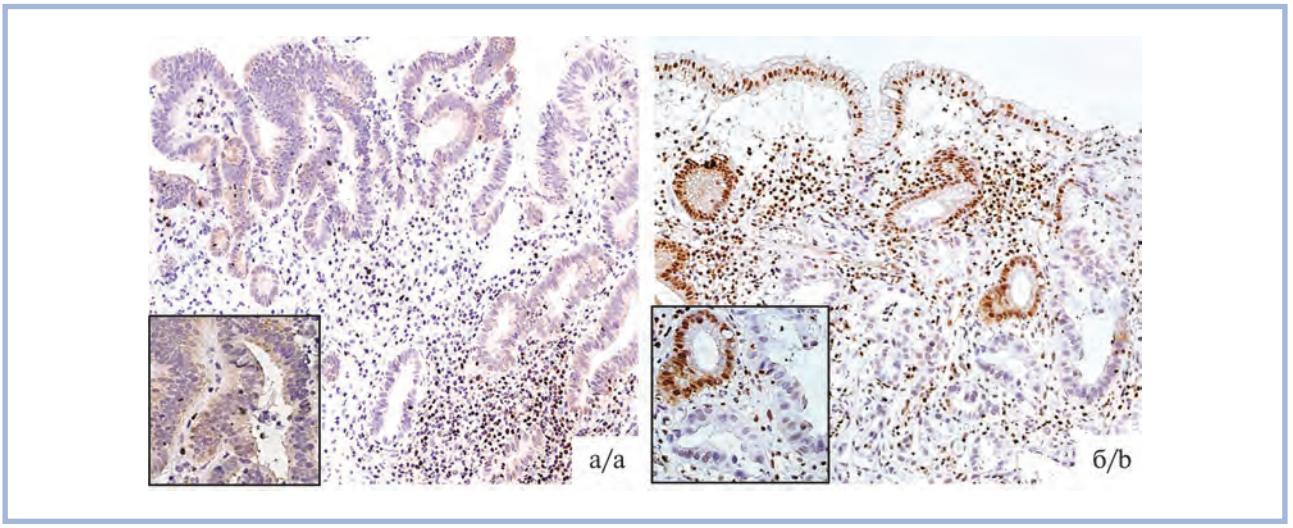


Рис. 3. **Экспрессия белка PDCD4 в биоптатах слизистой оболочки желудка с наличием дисплазии.**

а — утрата ядерной экспрессии, низкая цитоплазматическая экспрессия белка PDCD4 в биоптате СОЖ антрального отдела с дисплазией низкой степени (индекс PDCD4 — 2 балла); б — низкая ядерная и цитоплазматическая экспрессия белка PDCD4 в биоптате СОЖ антрального отдела с признаками дисплазии высокой степени при сохранной экспрессии PDCD4 в прилегающих фоновых железах без признаков дисплазии (индекс PDCD4 — 2 балла).
Иммуногистохимическая реакция — ×200 (врезки — ×400).

Fig. 3. **Expression of PDCD4 protein in gastric mucosa biopsies with dysplasia.**

a — loss of nuclear expression, low cytoplasmic expression of PDCD4 protein in a biopsy of the antral gastric mucosa with low-grade dysplasia (PDCD4 index — 2 points); b — low nuclear and cytoplasmic expression of PDCD4 protein in a biopsy of the antral gastric mucosa with signs of high-grade dysplasia with preserved PDCD4 expression in adjacent background glands without signs of dysplasia (PDCD4 index — 2 points).
Immunohistochemical reaction — ×200 (inserts — ×400).

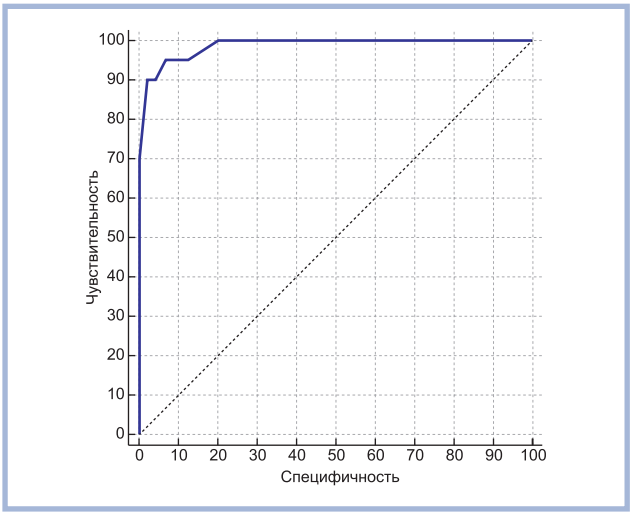


***Рис. 4.* ROC-кривая модели простой логистической регрессии.**
Переменная отклика — наличие дисплазии; предикторная переменная — индекс PDCD4; чувствительность — 95%; специфичность — 93%.

***Fig. 4.* ROC curve of the simple logistic regression model.**
Response variable — presence of dysplasia; predictor variable — PDCD4 index; sensitivity — 95%; specificity — 93%.

При анализе результатов ИГХ-исследования в 3-й группе биоптатов СОЖ с наличием дисплазии как в случае низкой, так и высокой степени обнаружено выраженное снижение продукции белка, аналогичное таковому в тканях аденокарциномы желудка **(рис. 3)**, медиана индекса полуколичественной ИГХ-оценки белка PDCD4 составила 3 балла (2—5). Таким образом, характер продукции белка PDCD4 в очагах дисплазии не отличался от такового в тканях аденокарциномы **(см. рис. 2)**.

При сравнении значений индекса PDCD4 между исследуемыми группами выявлены статистически значимые отличия (p=0,00001). При апостериорном попарном сравнении индекс PDCD4 в ткани аденокарциномы и в очагах дисплазии был статистически достоверно ниже такового при сравнении как с группой биоптатов СОЖ при хроническом гастрите, так и с образцами дистантной зоны (p=0,00001). При этом статистически значимых отличий между группой биоптатов СОЖ при хроническом гастрите и дистантной зоной не обнаружено (p=0,48), так же как и в случае сравнения образцов аденокарциномы и биоптатов СОЖ с признаками дисплазии; p=0,43 **(см. рис. 2)**. Показанная в исследовании каскада канцерогенеза плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта аналогичная тенденция нарушения экспрессии PDCD4 при дисплазии эпителия и злокачественной опухоли свидетельствует об универсальности и значимости онкосупрессора PDCD4 в канцерогенезе [20].

Наличие установленного в исследовании статистически значимого снижения ИГХ-экспрессии PDCD4 в тканях аденокарциномы по сравнению с СОЖ вне опухолевого роста представляет интерес в аспекте возможного потенциала в качестве маркера при дифференциальной диагностике неопределенной дисплазии эпителия (реактивные и воспалительные изменения слизистой оболочки) и истинной дисплазии эпителия — категория выраженных предраковых изменений СОЖ.

Оценка потенциала индекса белка PDCD4 в качестве диагностического маркера дисплазии

Для оценки возможного потенциала использования ИГХ-оценки белка PDCD4 в качестве диагностического маркера дисплазии эпителия была построена модель простой логистической регрессии, где независимая переменная — индекс белка PDCD4. Переменная отклика — значение 0 для биоптатов СОЖ при хроническом гастрите и 1 для образцов с наличием дисплазии. Для оценки эффективности модели и определения порога отсечения, свидетельствующего о наличии дисплазии, был проведен ROC-анализ, при этом площадь под кривой AUC составила 0,987 (ДИ=[0,965-0,996]; p=0,0001), порог отсечения, соответствующий максимальной суммарной чувствительности и специфичности индекса PDCD4, — 7 баллов. Чувствительность составила 95%, специфичность — 93% **(рис. 4)**.

Полученные результаты, а также отсутствие изменений в продукции белка PDCD4 в СОЖ при абсолютной и метапластической атрофии (как состояний, ассоциированных с риском возникновения рака желудка), выраженного воспаления и регенераторных изменений эпителия свидетельствуют о специфичности утраты продукции белка PDCD4 только при возникновении истинной дисплазии.

Интерес представляет сопоставление экспрессии miR-21, изученной ранее [21, 22], и белка PDCD4. Так, минимальный уровень экспрессии miR-21 обнаружен в группе биоптатов СОЖ при хроническом гастрите: медиана 42, межквартильный диапазон от 33 до 83 (33—83). В образцах дистантной зоны РЖ уровень относительной экспрессии miR-21 значительно повышен: медиана 158 (105—269). Максимальные значения обнаружены в образцах аденокарциномы желудка: медиана составила 270 (130—385). При сравнении значений уровня экспрессии miR-21 между исследуемыми группами выявлено наличие статистически значимых отличий (p=0,0007). Апостериорное попарное сравнение показало статистически значимое (p=0,0006) повышение уровня miR-21 в тканях СОЖ дистантной зоны опухоли по сравнению с биоптатами СОЖ при хроническом гастрите с сопоставимой гистологической картиной по OLGA-system, но без ассоциации с РЖ. При этом уровень экспрессии белка PDCD4 демонстрирует закономерную инверсию — увеличение экспрессии miR-21 сопровождается утратой продукции белка **(рис. 5)**.

Таким образом, индекс полуколичественной ИГХ-оценки PDCD4 может быть использован при оценке феномена неопределенной дисплазии: сохранная высокая продукция белка PDCD4 в эпителии СОЖ свидетельствует о реактивных изменениях, связанных с регенераторной пролиферацией, а падение индекса PDCD4 ниже порога отсечения при оценке феномена неопределенной дисплазии СОЖ, вероятно, следует рассматривать как подтверждение наличия дисплазии низкой либо высокой степени. В связи с изложенным оцененный в модели логистической регрессии предиктивный потенциал экспрессии маркера PDCD4 позволяет рассматривать его в качестве диагностического маркера.

Заключение

В тканях аденокарциномы желудка отмечается снижение иммуногистохимической экспрессии PDCD4 преимущественно за счет исчезновения ядерной метки, при этом

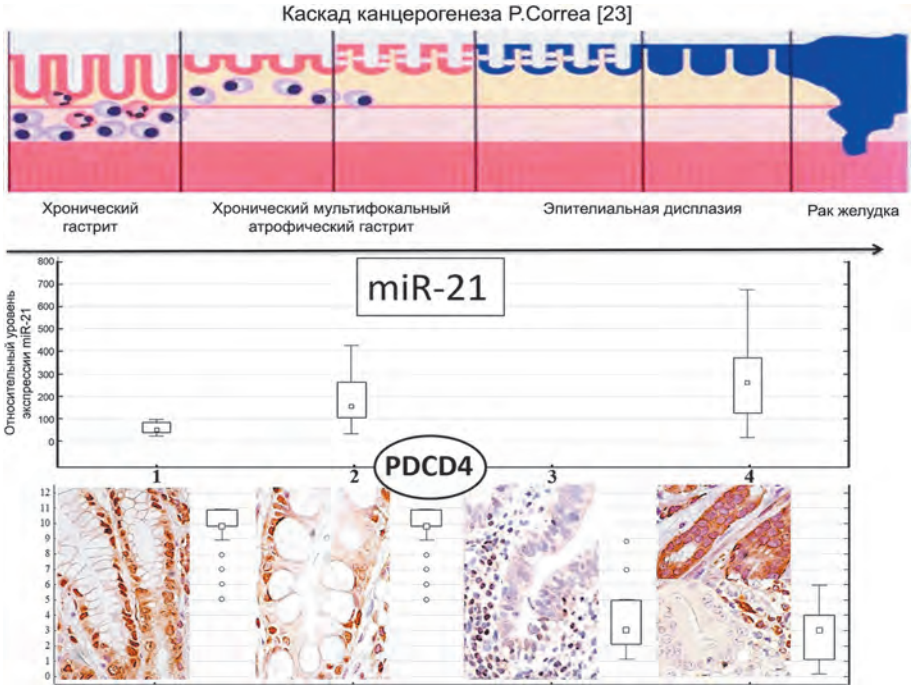


Рис. 5. **Распределение значений относительного уровня экспрессии miR-21 в сравнении с индексом белка PDCD4 в исследуемых группах в сопоставлении с каскадом канцерогенеза P. Correa [23].**

1 — группа биоптатов СОЖ при хроническом гастрите; 2 — образцы дистантной зоны операционного материала желудка; 3 — группа биоптатов СОЖ с наличием эпителиальной дисплазии; 4 — образцы аденокарциномы желудка.

Fig. 5. **Distribution of relative miR-21 expression levels compared to PDCD4 protein index in the study groups and P.Correa's cascade of carcinogenesis [23].**

1 — group of gastric mucosa biopsies for chronic gastritis, 2 — samples from the distant zone of gastric surgical specimens, 3 — group of gastric mucosa biopsies with dysplasia, 4 — gastric adenocarcinoma samples.

в СОЖ дистантной зоны сохраняется высокий уровень белка, сопоставимый с уровнем в биоптатах СОЖ при хроническом гастрите, что исключает возможность использование PDCD4 в качестве фактора предикции риска развития аденокарциномы желудка.

Иммуногистохимически идентифицируемое падение продукции белка PDCD4 при дисплазии, аналогичное наблюдаемому в тканях аденокарциномы желудка, а также сохранение высокого уровня продукции белка PDCD4 в образцах дистантной зоны и биоптатах СОЖ при хроническом гастрите вне зависимости от выраженности атрофии и воспаления свидетельствуют о высоком потенциале оценки белка PDCD4 при дифференциальном диагнозе неопределенной и истинной дисплазии эпителия слизистой оболочки желудка.

Исследование выполнено в рамках Государственного задания Минздрава России № 124021400033-6. от 14.02.24 г.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Кононов А.В.
Сбор и обработка материала — Рубцов В.А., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Маркелова М.В.
Статистическая обработка данных — Рубцов В.А.
Написание текста — Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г.
Редактирование — Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(3):229-263. https://doi.org/10.3322/caac.21834
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. *Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность)*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2024. Kaprin A.D., Starinskii V.V., Shahzadova A.O., red. *Zlokachestvennye novoobrazovanija v Rossii v 2023 godu (zabolevaemost' i smertnost')*. Pod M.: MNIOI im. P.A. Gercena — filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii. 2024. (In Russ.).

3. Bosman F.T, eds. *World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the digestive system*. 5th ed. Lyon: IARC Press; 2019.
4. Xiao T., Jie Z. MiR-21 Promotes the Invasion and Metastasis of Gastric Cancer Cells by Activating Epithelial-Mesenchymal Transition. *Eur Surg Res*. 2019;60(6):208-218. https://doi.org/10.1159/000504133
5. Zhou H, Liu H, Jiang M, Zhang S, Chen J, Fan X. Targeting MicroRNA-21 Suppresses Gastric Cancer Cell Proliferation and Migration via PTEN/Akt Signaling Axis. *Cell Transplant*. 2019;28(3):306-317. https://doi.org/10.1177/0963689719825573
6. Шикеева А.А., Кекеева Т.В., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Залетаев Д.В., Франк Г.А. Экспрессия микроРНКlet-7a, miR-155, miR-205 в опухолевой и смежной морфологически нормальной ткани у пациентов немелкоклеточным раком легкого. *Архив патологии*. 2016;78(3):3-10
Shikeeva AA, Kekeeva TV, Zavalishina LE, Andreeva YuYu, Zaletaev DV, Frank GA. Expression of microRNA let-7a, miR- 155, and miR-205 in tumor and tumor-adjacent histologically normal tissue in patients with nonsmall cell lung cancer. *Russian Journal of Arkhiv of patologii*. 2016;78(3):3-10. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/patol20167833-10
7. Aalami AH, Abdeahad H, Mesgari M. Circulating miR-21 as a potential biomarker in human digestive system carcinoma: a systematic review and diagnostic meta-analysis. *Biomarkers*. 2021;26(2):103-113. https://doi.org/10.1080/1354750X.2021.1875504
8. Pita I, Libânio D, Dias F, Teixeira AL, Nogueira I, Medeiros R, Dinis-Ribeiro M, Pimentel-Nunes P. Original Article: MicroRNA Dysregulation in the Gastric Carcinogenesis Cascade: Can We Anticipate Its Role in Individualized Care? *Pathobiology*. 2021;88(5):338-350. https://doi.org/10.1159/000515548
9. Stojanovic J, Tognetto A, Tiziano DF, Leoncini E, Posteraro B, Pastorino R, Boccia S. MicroRNAs expression profiles as diagnostic biomarkers of gastric cancer: a systematic literature review. *Biomarkers*. 2019;24(2):110-119. https://doi.org/10.1080/1354750X.2018.1539765
10. Suzuki C, Garces RG, Edmonds KA, Hiller S, Hyberts SG, Marintchev A, Wagner G. PDCD4 inhibits translation initiation by binding to eIF4A using both its MA3 domains. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(9):3274-9 https://doi.org/10.1073/pnas.0712235105
11. Wang Q, Yang HS. The role of Pdcd4 in tumour suppression and protein translation. *Biol Cell*. 2018:10.1111/boc.201800014 https://doi.org/10.1111/boc.201800014
12. Moustafa-Kamal M, Kucharski TJ, El-Assaad W, Abbas YM, Gandin V, Nagar B, Pelletier J, Topisirovic I, Teodoro JG. The mTORC1/S6K/PDCD4/eIF4A Axis Determines Outcome of Mitotic Arrest. *Cell Rep*. 2020;33(1):108230. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108230
13. Ma S, Zhang A, Li X, Zhang S, Liu S, Zhao H, Wu S, Chen L, Ma C, Zhao H. MiR-21-5p regulates extracellular matrix degradation and angiogenesis in TMJOA by targeting Spry1. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):99. https://doi.org/10.1186/s13075-020-2145-y
14. Verma R, Agarwal AK, Sakhuja P, Sharma PC. Microsatellite instability in mismatch repair and tumor suppressor genes and their expression profiling provide important targets for the development of biomarkers in gastric cancer. *Gene*. 2019;710:48-58. https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.05.051
15. Rugge M, Genta RM, Graham DY, Di Mario F, Vaz Coelho LG, Kim N, Malfertheiner P, Sugano K, Tsukanov V, Correa P. 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
16. Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Маркелова М.В., Осинцева И.Л., Васькина Т.В., Панюшкин Л.В. Российский пересмотр классификации хронического гастрита: воспроизводимость оценки патоморфологической картины. *Архив патологии*. 2011;73(4): 52-56.
Kononov AV, Mozgovoy SI, Shimanskaya AG, Markelova MV, Osintseva IL, Vaskina TV, Panyushkin LV. The russian revision of chronic gastritis classification: reproducibility of the pathomorphologic picture. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2011;73(4):52-56. (In Russ.).
17. Мозговой С.И. Алгоритм определения типа кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с помощью комбинированных гистохимических методов. *Архив патологии*. 2009; 71(4):46-47.
Mozgovoy S.I. Algorithm for the determination of the type of intestinal metaplasia of the gastric mucosa by combined histochemical procedures. *Russian Journal of Archive of Pathology*. 2009;71(4): 46-47. (In Russ.).
18. Патент РФ на изобретение № 2711621/ 17.01.20. Бюл. №2. Мозговой С.И., Кононов А.В., Рубцов В.А., Грищенко Р.К., Парыгина М.Н., Керученко М.А., Шиманская А.Г.. Способ формирования тканевых матриц для гистологического исследования. Ссылка активна на 02.08.2025.
Patent RF na izobretenie № 2711621 / 17.01.20.. Byul. №2. Mozgovoj S.I., Kononov A.V., Rubtsov V.A., Grishchenko R.K., Parygina M.N., Keruchenko M.A., Shimanskaya A.G. Method of forming tissue matrices for histological examination. Link active at 02.08.2025 (In Russ.). https://yandex.ru/patents/doc/RU2711621C2_20200117
19. Патент РФ на изобретение № 2706005/ 13.11.20. Бюл. №32. Рубцов В.А., Керученко М.А., Шиманская А.Г., Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Кононов А.В. Способ полуколичественной оценки белка PDCD4. Ссылка активна на 02.08.2025.
Patent RF na izobretenie № 2706005/ 13.11.20. Byul. №32. Rubtsov V.A., Keruchenko M.A., Shimanskaya A.G., Parygina M.N., Mozgovoj S.I., Pomorgajlo E.G., Kononov A.V. Method for semiquantitative evaluation of pdcd4 protein by immunohistochemical method. Link active at 02.08.2025 (In Russ.). https://yandex.ru/patents/doc/RU2706005C1_20191113
20. Desai KM, Kale AD. Immunoexpression of programmed cell death 4 protein in normal oral mucosa, oral epithelial dysplasia and oral squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2017;21(3):462. https://doi.org/10.4103/jomfp.JOMFP_115_17
21. Rubtsov VA, Fedotova YA, Ivanov MK, Titov SE, Pomorgailo EG. MicroRNA as a Molecular Marker for Predicting the Risk of Intestinal Type Gastric Cancer Development. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018;10(2):151-155. https://doi.org/10.17691/stm2018.10.2.18
22. Рубцов В.А., Поморгайло Е.Г., Мозговой С.И., Кононов А.В., Шиманская А.Г., Федотова Ю.А., Маркелова М.В., Иванов М.К., Титов С.Е. Оценка экспрессии miR-21 в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите как предиктор риска развития рака желудка. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020;9(4):70-77.
Rubtsov VA, Pomorgailo EG, Mozgovoi SI, Kononov AV, Shimanskaya AG, Fedotova YuA, Markelova MV, Ivanov MK, Titov SE. Evaluation of miR-21 Expression in the Gastric Mucosa of Patients with Chronic Gastritis as the Predictive Factor of Gastric Cancer. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020;9(4):70-77. (In Russ.)] https://doi.org/10.18499/2225-7357-2020-9-4-70-77
23. Correa P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res*. 1988;48(13):3554-3560.

Поступила 04.12.2025
Received 04.12.2025
Принята в печать 22.12.2025
Accepted 22.12.2025