

ОЦЕНКА РАСПРЕДЕЛЕНИЯ БЕЛКА CDX2 В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГАСТРИТЕ МЕТОДОМ РАСЧЕТА ПОЛУКОЛИЧЕСТВЕННОГО ИНДЕКСА И ЕГО ВОСПРОИЗВОДИМОСТИМ.Н. Парыгина¹, С.И. Мозговой², А.Г. Шиманская³, В.А. Рубцов⁴, И.А. Остроглядова⁵,
А.В. Кононов⁶

Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

¹ mariyakern@gmail.com, ORCID 0000-0001-8006-3260² simozgovoy@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7200-7082³ shimanskaya.anna@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0949-8709⁴ rubtsov.omgmu@mail.ru, ORCID 0000-0003-1834-3629⁵ i_ostr@rambler.ru, ORCID 0000-0003-2184-3819⁶ ogmapath@mail.ru, ORCID 0000-0001-8607-7831**Аннотация**

Введение. Косвенным методом оценки экспрессии гена Cdx2, маркера кишечной дифференцировки эпителия и онкосупрессора, является иммуногистохимическое определение его продукта – белка CDX2, единый подход к которому не выработан. Предложен полуколичественный индекс CDX2, учитывающей процент CDX2-позитивных клеток в исследуемом фрагменте ткани, интенсивность ядерного окрашивания и паттерн экспрессии. **Цель исследования** – оценка воспроизводимости методики расчета полуколичественного индекса CDX2 при I-IV стадиях хронического атрофического гастрита. Материалы и методы. 20 случаев хронического атрофического гастрита (по 5 случаев стадий I–IV по системе Operative link for gastritis assessment), взятых в соответствии с протоколом Маастрихт V и исследованных иммуногистохимическим методом (CDX2, клон EPR2764Y, готовые к использованию). Оценку воспроизводимости полуколичественного индекса CDX2 проводили пять врачей-патологоанатомов. Согласованность их диагностических заключений определяли двуэтапно методами каппа-статистики. **Результаты.** При расчете полуколичественного индекса белка CDX2 значение невзвешенного к-коэффициента равно 0,8, значение к Коэна, рассчитанной методом квадратичного взвешивания, равно 0,97 (крайне высокий уровень согласия). **Обсуждение.** Наименее воспроизводимым параметром, используемым при расчете полуколичественного индекса CDX2, является протяженность экспрессии (процент CDX2-позитивных клеток), что связано с субъективным характером его исчисления. Близкие числовые значения полуколичественного индекса CDX2, рассчитанные врачами-патологоанатомами, объясняют более высокий уровень диагностического согласия, определенного методом квадратичного взвешивания. **Заключение.** Полуколичественный индекс оценки CDX2 обладает высоким уровнем воспроизводимости и может применяться для ранжирования его экспрессии.

Ключевые слова: экспертная оценка, каппа-статистика, CDX2, атрофия слизистой оболочки желудка

Для цитирования: Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. с соавт. Оценка распределения белка CDX2 в слизистой оболочке желудка при хроническом гастрите методом расчета полуколичественного индекса и его воспроизводимости. Уральский медицинский журнал 2023;22(2):49-55. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-49-55>.

© Парыгина М.Н., Мозговой С.И., Шиманская А.Г., Рубцов В.А., Остроглядова И.А., Кононов А.В., 2023

© Parygina M.N., Mozgovoi S.I., Shimanskaya A.G., Rubtsov V.A., Ostroglyadova I.A., Kononov A.V., 2023

EVALUATION OF THE CDX2 PROTEIN DISTRIBUTION IN THE GASTRIC MUCOSA IN CHRONIC GASTRITIS BY A SEMI-QUANTITATIVE INDEX AND ITS REPRODUCIBILITYM.N. Parygina¹, S.I. Mozgovoi², A.G. Shimanskaya³, V.A. Rubtsov⁴, I.A. Ostroglyadova⁵, A.V. Kononov⁶

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

¹ mariyakern@gmail.com, ORCID 0000-0001-8006-3260² simozgovoy@yandex.ru, ORCID 0000-0001-7200-7082³ shimanskaya.anna@yandex.ru, ORCID 0000-0003-0949-8709⁴ rubtsov.omgmu@mail.ru, ORCID 0000-0003-1834-3629⁵ i_ostr@rambler.ru, ORCID 0000-0003-2184-3819⁶ ogmapath@mail.ru, ORCID 0000-0001-8607-7831**Abstract**

Introduction The Cdx2 gene provides an intestinal differentiation of epithelial cells and plays an oncosuppressive role. An indirect method of the Cdx2 gene expression assessment is the immunohistochemical study of its product, the CDX2 protein. Therefore, the common approach to the immunohistochemical study of the CDX2 protein hasn't been developed yet. A semi-quantitative CDX2 index based on the percentage of CDX2-positive cells in the tissue specimen, the staining intensity and an expression pattern has been proposed. **The purpose of the study** was to assess the reproducibility of the semi-quantitative CDX2 index calculation in chronic atrophic gastritis stages I-IV. **Materials and methods** 20 chronic atrophic gastritis cases (5 cases for each stage of the gastritis according to the Operative link for gastritis assessment system) were taken according to the Maastricht V protocol and examined by the immunohistochemical method (CDX2, clone EPR2764Y, ready to use). The reproducibility of the CDX2 semi-quantitative index was assessed by five pathologists. An agreement between observed raters was measured by the kappa statistics. **Results** The Cohen's κ value is 0,8 for unweighted κ and 0,97 for weighted κ (extremely high level of agreement) for the semi-quantitative CDX2 index calculation. **Discussion** The least reproducible parameter used for the semi-quantitative CDX2 index calculation the percentage of CDX2-positive cells because of the subjective assessment. The Cohen's weighted κ value was higher compared to the unweighted κ because of the close yet not similar CDX2 semi-quantitative index values calculated by pathologists. **Conclusion** The semi-quantitative CDX2 index can be used to rank CDX2 expression and has a high level of reproducibility.

Keywords: peer review, kappa statistics, CDX2, gastric mucosal atrophy

For citation:

Parygina MN, Mozgovoi SI, Shimanskaya AG et al. Evaluation of the CDX2 protein distribution in the gastric mucosa in chronic gastritis by a semi-quantitative index and its reproducibility. Ural medical journal 2023;22(2):49-55. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-49-55>

ВВЕДЕНИЕ

Ген Cdx2, более всего известный как определяющий кишечную дифференцировку клеток эпителия, обладает сложными плеiotропными эффектами. В частности, он способен влиять на миграцию клеток и модифицировать молекулы адгезии, опосредующие процессы взаимодействия клеток с другими клетками и субстратом: E-кадгерин, LI-кадгерин, Mucdhl, клаудин 2, APC, α -актинин [1, 2]. Продукт экспрессии гена, транскрипционный фактор CDX2, способен тормозить деление клеток за счет связывания с богатыми тиминном и аденином участками ДНК, индукции генов-супрессоров клеточной пролиферации [3].

Участие Cdx2 в процессах клеточного деления и дифференцировки позволяет рассматривать его как онкосупрессор. Снижение и исчезновение экспрессии Cdx2 ассоциировано с неблагоприятным

прогнозом при колоректальном раке; ее появление в слизистой оболочке желудка определяет наличие метапластической атрофии (кишечной метаплазии) и маркирует предраковое изменение слизистой оболочки, предшествующее формированию интраэпителиальной неоплазии/дисплазии и аденокарциномы – рака желудка кишечного типа [3–7].

Онкосупрессивная роль Cdx2 объясняет важность детекции продукта его экспрессии в тканях. Единый подход его иммуногистохимического определения не выработан. Распространена бинарная оценка, при которой как наличие экспрессии рассматривается диффузное окрашивание ядер эпителиоцитов [8, 9]. Наряду с ней существуют варианты балльной полуколичественной оценки CDX2, как правило, учитывающие процент клеток, экспрессирующих Cdx2, и/или интенсив-

ность окрашивания ядер; полученные показатели суммируются [10–13]. Градация указанных признаков отличается в работах разных авторов. Такой подход предполагает грубое ранжирование экспрессии CDX2 и не учитывает возможности неравномерной экспрессии в пределах исследуемого объема диагностического материала.

Для преодоления указанных недостатков был разработан способ полуколичественной оценки иммуногистохимической окраски белка CDX2, учитывающей процент CDX2-позитивных клеток в исследуемом фрагменте ткани, интенсивность ядерного окрашивания и паттерн экспрессии [14].

Цель исследования – оценка воспроизводимости методики расчета полуколичественного индекса CDX2 при I–IV стадиях хронического атрофического гастрита.

Статья подготовлена на основе диссертационного исследования одного из авторов «Маркерный принцип верификации атрофии слизистой оболочки желудка в биопсийной диагностике хронического гастрита» (защищена в 2022 году на базе диссертационного совета 21.2.048.03 при ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Омск).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 20 диагностических наблюдений хронического атрофического гастрита с наличием в биоптатах абсолютной и метапластической атрофии (по 5 случаев стадий I–IV по системе Operative link for gastritis assessment (OLGA)).

Для получения материалов диагностических гастробиопсий при эзофагогастродуоденоскопии использовали протокол Маастрихт V: два фрагмента слизистой оболочки желудка антрального отдела на расстоянии 2 см от привратника по малой и большой кривизне, один фрагмент слизистой оболочки угла желудка, два фрагмента слизистой оболочки тела желудка на расстоянии 8 см от розетки кардии по малой и большой кривизне [15].

Ориентировку полученных фрагментов слизистой оболочки желудка проводили с использованием специализированной ориентационной адгезивной полоски из ацетата целлюлозы [16, 17]. Биоптаты помещали мышечной пластинкой или фовеолярной зоной на адгезивную полоску при помощи форцепта эндоскопа, расправляли на ней, а затем погружали в емкость с фиксирующей жидкостью. При гистологическом исследовании как оптимально ориентированные расценивали фрагменты слизистой оболочки желудка, включающие как желудочные валики, так и донные отделы желез и мышечную пластинку и позволяющие получить перпендикулярные поверхности слизистой

оболочки срезы.

Пробоподготовку проводили по стандартной методике. Биопсийный материал фиксировали в течение 12–24 часов в 10% растворе нейтрального забуференного формалина (фосфатный буфер pH=7,2–7,4), обезвоживали в абсолютном изопропиловом спирте и пропитывали парафином в гистологическом аппарате карусельного типа STP-120 (Microm, Германия). Заливку гастробиоптатов в парафин осуществляли по общепринятой методике с использованием модульной станции EC-350-1 (Microm, Германия). При заливке биоптатов адгезивную полоску ориентировали перпендикулярно поверхности среза. Далее с использованием метода tissue microarray и модифицированной методики для одновременного изучения большого числа фрагментов ткани формировали мультиблоки [18–20]. В каждый мультиблок помещали 25 фрагментов слизистой оболочки желудка и внешний контроль. С полученных мультиблоков изготавливали срезы толщиной 3–5 мкм с использованием ротационных микротомов-полуавтоматов HM-335 и HM-340E (Microm, Германия).

Наличие и градацию атрофии слизистой оболочки желудка в пределах биоптата оценивали в соответствии с критериями Модифицированной Сиднейской системы [21]. Стадию хронического гастрита определяли согласно визуально-аналоговой шкале Российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита OLGA [22].

Для иммуногистохимического исследования использовали маркер CDX2, клон EPR2764Y, готовые к использованию (Cell Marque, США), что согласуется с международными рекомендациями NordiQC [23]. Демаскировку антигенов проводили в цитратном буфере (pH=9,0) при кипячении на водяной бане в течение 1 часа. Ядра клеток докрасивали гематоксилином Майера в течение 30 секунд – 2 минут. CDX2-позитивные метки характеризовались диффузным ядерным окрашиванием. Внешним положительным контролем были выбраны фрагменты ткани поджелудочной железы с наличием протоков, в ядрах эпителия которых регистрировали слабое диффузное окрашивание.

Для оценки и ранжирования экспрессии CDX2 использовали разработанный полуколичественный индекс [14]. Оценку индекса экспрессии CDX2 проводили по формуле:

$$\text{Индекс экспрессии CDX2} = \text{ПЭ} + \text{ПМ} \times \text{ИМ},$$

где ПЭ – паттерн экспрессии;

ПМ – протяженность метки (процент CDX2-позитивных клеток в исследуемом объеме материала);

ИМ – интенсивность метки (таблица 1).

Критерии определения градации параметров, используемых при расчете индекса полуколичественной иммуногистохимической оценки белка CDX2

Оцениваемый параметр	Критерии оценки	Значение балла
Паттерн экспрессии	Отсутствие метки	0
	Разрозненные позитивно окрашенные клетки (до трех рядом расположенных клеток)	1
	Очаговая экспрессия более чем в трех рядом расположенных клетках, но не во всех клетках железы	2
	Линейная сплошная экспрессия во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-язвенного эпителия	3
Протяженность метки	Отсутствие метки (0%)	0
	Очаговая экспрессия (1-5%)	1
	Фокальная экспрессия (5-25%)	2
	Мультифокальная экспрессия (25-50%)	3
	Распространенная экспрессия (50-100%)	4
Интенсивность метки	Отсутствие метки	0
	Слабая интенсивность, соответствующая светло-коричневому окрашиванию ядра	1
	Выраженная интенсивность, соответствующая темно-коричневому окрашиванию ядра	2

Оценку согласия врачей-патологоанатомов проводили путем расчета невзвешенного и взвешенного (линейное и квадратичное взвешивание) каппа-коэффициента (κ) Коэна (попарного сопоставления мнений «каждый с каждым») с формированием генерального показателя согласия (медианы от полученных индивидуальных показателей). Значения каппа-коэффициента ранжировали: менее 0,2 – плохое согласие, плохая степень согласованности; от 0,21 до 0,4 – удовлетворительное (сносное) согласие, удовлетворительная степень согласованности; от 0,41 до 0,6 – умеренное (среднее) согласие, умеренная степень согласованности; от 0,61 до 0,8 – хорошее согласие, хорошая степень согласованности; более 0,81 – очень хорошее (значительное) согласие, очень хорошая степень согласованности [24, 25].

В исследовании приняло участие пять врачей-патологоанатомов «общего профиля», не специализирующихся на диагностике патологии желудочно-кишечного тракта (частота просмотра гастробиоптатов – 5–10 случаев в неделю) со стажем 3, 5, 10, 12 и 15 лет. Для расчета полуколичественного индекса белка CDX2 врачам предоставляли серию микрофотографий, сделанных с использованием различных увеличений ($\times 40$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$) с помощью микроскопа AxioSkop40 и камеры AxioCam MRc5 («Carl Zeiss», Германия).

Оценка межисследовательского согласия проходила в два этапа: на первом этапе врачи оценивали протяженность и интенсивность иммуногистохимической метки CDX2 и паттерн его экспрессии и рассчитывали полуколичественный индекс белка CDX2. Целью второго этапа служило повторное определение указанных выше параметров. Для минимизации вероятности механического воспроизведения данного ранее заключения этапы проводили с интервалом в две недели, а диагностические наблюдения ремаркировали с рандомизированным присвоением им новых порядковых

номеров.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 107 от 2 октября 2018 года).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Диффузная ядерная экспрессия CDX2 определялась в ядрах всех эпителиоцитов в участках кишечной метаплазии. Ее интенсивность различалась от 1 в очагах неполной кишечной метаплазии (типы II и III) до 2 в очагах полной кишечной метаплазии (тип I). Единичные CDX2-позитивные ядерные метки низкой интенсивности (1 балл) определялись за пределами участков кишечной метаплазии в желудочном эпителии, преимущественно – в зоне перешейка желез и покровно-язвенном эпителии (рис. 1). При формировании серии срезов в таких участках в 75% биоптатов была обнаружена очаговая полная (тип I) кишечная метаплазия. Индекс CDX2 в биоптатах слизистой оболочки желудка принимал значения от 0 до 11 (среднее значение – 2,5 ($se=0,12$, $Sd=3,3$, $D=11$)).

На первом этапе исследования рассчитаны значения невзвешенного каппа-коэффициента, равные 0,33 (для протяженности экспрессии – процента позитивно окрашенных клеток в биоптате), 0,37 (для паттерна экспрессии) и 0,47 (для интенсивности экспрессии), что указывает на умеренный уровень согласия врачей-участников работы.

При расчете каппа-коэффициента методом линейного и квадратичного взвешивания получены значения 0,53 и 0,6 соответственно (для интенсивности экспрессии), 0,53 и 0,7 (для процента позитивно окрашенных клеток в биоптате) и 0,55 и 0,7 (для паттерна экспрессии). Все значения κ Коэна, полученные методом линейного взвешивания, демонстрируют умеренную согласованность заключений, полученные методом квадратичного взвешивания – хорошую.

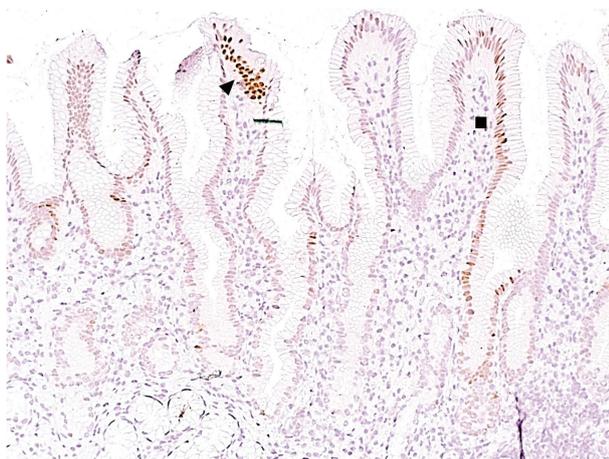


Рис. 1. Биоптат слизистой оболочки антрального отдела желудка с наличием очаговой кишечной метаплазии. Очаговая выраженная экспрессия CDX2 (2 балла) в фокусе метаплазированного эпителия (указано стрелкой ►), очаговая слабая экспрессия (1 балл) в ядрах клеток покровно-ямочного эпителия желудка (указано квадратом ■) (окраска – иммуногистохимический метод; $\times 200$)

При оценке уровня согласия врачей-участников исследования при расчете полуколичественного индекса белка CDX2 значение невзвешенного каппа-коэффициента составило 0,27 (удовлетворительное (сносное) согласие); тем не менее, при оценке того же показателя путем расчета к Коэна методом квадратичного взвешивания значение коэффициента составило 0,8 (крайне высокая степень согласованности заключений).

На втором этапе исследования значения показателей согласия определили повторно. Все полученные значения невзвешенного каппа-коэффициента, равные 0,84 (для паттерна экспрессии), 0,87 (для интенсивности экспрессии) и 0,88 (для протяженности экспрессии), указывают на крайне высокий уровень согласия врачей-участников исследования.

При расчете каппа-коэффициента методом линейного и квадратичного взвешивания получены значения 0,89 и 0,9 соответственно (для интенсивности экспрессии), 0,89 и 0,94 (для паттерна экспрессии) и 0,93 и 0,97 (для процента CDX2-позитивных клеток), также свидетельствующие в пользу крайне высокой степени согласия экспертов.

При оценке согласованности диагностических заключений при расчете полуколичественного индекса белка CDX2 получено значение невзвешенного к-коэффициента, равное 0,8 и значение к Коэна, рассчитанной методом квадратичного взвешивания, равное 0,97 (оба числовых показателя соответствуют крайне высокому уровню согласия).

ОБСУЖДЕНИЕ

Разница значений каппа-коэффициента, полученных на первом и втором этапах исследования при оценке паттерна, интенсивности и протяжен-

ности экспрессии CDX2 и его полуколичественного индекса, преимущественно связана с организацией работы врачей-участников. На первом этапе оценки каждого из параметров экспрессии и расчет на их основе индекса CDX2 проводили в соответствии с текстовой инструкцией, не содержащей примеров выполнения задания, что провоцировало максимально возможный уровень несоответствия мнений. По завершении этапа проводили обсуждение его результатов с разъяснением процедуры ранжирования каждого из параметров и демонстрацией трех диагностических наблюдений хронического атрофического гастрита, сходных с предложенными для самостоятельной оценки.

Среди параметров, используемых для расчета полуколичественного индекса CDX2, наибольшие затруднения возникали с оценкой протяженности экспрессии (процента CDX2-позитивных клеток). Данная проблема связана с трудоемкостью точного подсчета меток в пределах биоптата и, соответственно, субъективным характером их исчисления и может быть решена обсуждением нескольких «эталонных» случаев для унификации диагностических суждений.

Сложности ранжирования паттерна экспрессии преимущественно возникали при оценке диагностических наблюдений с наличием протяженных участков кишечной метаплазии с линейной сплошной экспрессией CDX2, затрагивающей покровно-ямочный эпителий, но не донные отделы желез. Часть участников работы такие случаи были интерпретированы как относящиеся к градации 3 (линейная сплошная экспрессия во всей железе и соответствующей ей зоне покровно-ямочного эпителия), что вело к завышению градации показателя.

Источником несогласованности мнений врачей, участвующих в исследовании, являлись также наблюдения, где хотя бы один из расчетных параметров индекса CDX2 присутствовал в двух градациях; например, в пределах одного гастробиоптата в примерно равных соотношениях встречались CDX2-позитивные метки слабой и выраженной интенсивности.

Обращает на себя внимание резкое увеличение уровня межисследовательского согласия при расчете полуколичественного индекса белка CDX2 на первом этапе работы при использовании метода квадратичного взвешивания каппа-коэффициента. Указанная разница значений возникает в силу особенностей статистической обработки данных: при расчете невзвешенной к Коэна совпадения индекса учитываются фактически (значение полностью совпало/значение не совпало); взвешенная же к Коэна учитывает также близость указанных участниками исследования значений. Таким образом, значительно возросшая согласованность мнений связана с тем, что врачи-патологоанатомы выносили сходные, хотя и не тождественные суждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Белок CDX2 при его детекции иммуногистохимическим методом является хорошо распознаваемым маркером кишечной дифференцировки эпителиоцитов. Полуколичественный индекс

оценки, рассчитанный на основании паттерна иммуногистохимической окраски, ее протяженности и интенсивности, обладает высоким уровнем воспроизводимости и может применяться для ранжирования экспрессии CDX2.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Coskun M, Boyd M, Olsen J, Troelsen JT. Control of intestinal promoter activity of the cellular migratory regulator gene ELMO3 by CDX2 and SP1. *J Cell Biochem* 2010;109(6):1118–1128. <http://doi.org/10.1002/jcb.22490>.
2. Freund JN, Duluc I, Reimund JM. et al. Extending the functions of the homeotic transcription factor Cdx2 in the digestive system through nontranscriptional activities. *World J Gastroenterol* 2015;21(5):1436–1443. <http://doi.org/10.3748/wjg.v21.i5.1436>.
3. Dang DT, Mahatan CS, Dang LH et al. Expression of the gut-enriched Krüppel-like factor (Krüppel-like factor 4) gene in the human colon cancer cell line RKO is dependent on CDX2. *Oncogene* 2001;20(35):4884–4890. <http://doi.org/10.1038/sj.onc.1204645>.
4. Asgari-Karchekani S, Karimian M, Mazoochi T et al. CDX2 protein expression in colorectal cancer and its correlation with clinical and pathological characteristics, prognosis, and survival rate of patients. *J Gastrointest Cancer* 2020;51(3):844–849. <http://doi.org/10.1007/s12029-019-00314-w>.
5. Liu Q, Teh M, Ito K et al. CDX2 expression is progressively decreased in human gastric intestinal metaplasia, dysplasia and cancer. *Mod Pathol* 2007;20(12):1286–1297. doi:10.1038/modpathol.3800968.
6. Slik K, Turkki R, Carpén O et al. CDX2 loss with microsatellite stable phenotype predicts poor clinical outcome in stage II colorectal carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2019;43(11):1473–1482. <http://doi.org/10.1097/PAS.0000000000001356>.
7. Yu J, Li S, Xu Z et al. CDX2 inhibits epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer by modulation of Snail expression and β -catenin stabilisation via transactivation of PTEN expression. *Br J Cancer* 2021;124(1):270–280. <http://doi.org/10.1038/s41416-020-01148-1>.
8. Bellizzi AM. Immunohistochemistry in the diagnosis and classification of neuroendocrine neoplasms: what can brown do for you? *Hum Pathol* 2020;96:8–33. <http://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.12.002>.
9. Melincovici CS, Boşca AB, Şuşman S et al. Assessment of mismatch repair deficiency, CDX2, beta-catenin and E-cadherin expression in colon cancer: molecular characteristics and impact on prognosis and survival – an immunohistochemical study. *Rom J Morphol Embryol* 2020;61(3):715–727. <http://doi.org/10.47162/RJME.61.3.10>.
10. Azcue P, Guerrero Setas D, Encío I et al. A novel prognostic biomarker panel for early-stage colon carcinoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(23):5909. Published 2021 Nov 24. <http://doi.org/10.3390/cancers13235909>.
11. Konukiewicz B, Schmitt M, Silva M et al. Loss of CDX2 in colorectal cancer is associated with histopathologic subtypes and microsatellite instability but is prognostically inferior to hematoxylin-eosin-based morphologic parameters from the WHO classification. *Br J Cancer* 2021;125(12):1632–1646. <http://doi.org/10.1038/s41416-021-01553-0>.
12. Mangi FH, Shaikh TA, Soria D et al. Novel molecular classification of colorectal cancer and correlation with survival. *Saudi J Biol Sci* 2022;29(5):3929–3936. <http://doi.org/10.1016/j.sjbs.2022.03.014>.
13. Yu JH, Zheng JB, Qi J et al. Bile acids promote gastric intestinal metaplasia by upregulating CDX2 and MUC2 expression via the FXR/NF- κ B signalling pathway. *Int J Oncol* 2019;54(3):879–892. <http://doi.org/10.3892/ijo.2019.4692>.
14. Способ визуальной полуколичественной оценки экспрессии белка CDX-2 в тканях иммуногистохимическим методом: пат. 2758888 Рос. Федерация, № 2020143364; заявл. 28.12.2020; опубл. 02.11.2021. Method for visual semi-quantitative evaluation of CDX-2 protein expression in tissues by immunohistochemical method: pat. 2758888 Russian Federation, № 2020143364; appl. 28.12.2020; publ. 02.11.2021. (In Russ.).
15. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut* 2017;66(1):6–30. <http://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312288>.
16. Адгезивная подложка для ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка: пат. 188389 Рос. Федерация, № 2018140444; заявл. 15.11.2018; опубл. 09.04.2019. Adhesive substrate for orientation of the biopsy material of the gastric mucosa: pat. 188389 Russian Federation, № 2018140444; appl. 15.11.2018; publ. 09.04.2019. (In Russ.).
17. Парыгина М.Н., Поморгайло Е.Г., Шиманская А.Г. с соавт. Сравнительная оценка способов ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка. Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание 2020;14(1):151–156. <http://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16588>. Parygina MN, Pomorgailo EG, Shimanskaya AG et al. A comparative assessment of technics for the orientation of gastric biopsy samples. *Journal of new medical technologies. eEdition* 2020;14(1):151–156. (In Russ.). <http://doi.org/10.24411/2075-4094-2020-16588>.
18. Способ формирования тканевых матриц для гистологического исследования: пат. 2711621 Рос. Федерация, № 2018108688; заявл. 13.13.2018; опубл. 17.01.2020. Method of forming tissue matrices for histological examination: pat. 2711621 Russian Federation, № 2018108688; appl. 13.13.2018; publ. 17.01.2020. (In Russ.).
19. Методика формирования тканевых матриц с использованием адгезивной подложки: свидетельство № 2020621879; заявл. 05.10.2020; опубл. 14.10.2020. Technique for the formation of tissue matrices using an adhesive substrate: reg. cert. № 2020621879; appl. 05.10.2020; publ. 14.10.2020. (In Russ.).
20. Koo M, Squires JM, Ying D, Huang J. Making a tissue microarray. *Methods Mol Biol* 2019;1897:313–323. http://doi.org/10.1007/978-1-4939-9832-2_15.

org/10.1007/978-1-4939-8935-5_27.

21. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161–1181. <http://doi.org/10.1097/00000478-199610000-00001>.

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

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

23. Assessment run 48, CDX2. Nordic Immunohistochemical Quality Control. 2016:1-7. URL: https://www.nordiqc.org/downloads/assessments/83_39.pdf (Date of application: 01.01.2023).

24. Kadivar M, Aram F. Assessment of Ki67 in breast cancer: a comparison between the eye-10 method, stepwise counting strategy, and international system of Ki67 evaluation. *Iran J Pathol* 2020;15(1):13–18. <http://doi.org/10.30699/IJP.2019.102290.2017>.

25. Carpentier M, Combesure C, Merlini L, Perneger TV. Kappa statistic to measure agreement beyond chance in free-response assessments. *BMC Med Res Methodol* 2017;17(1):62. <http://doi.org/10.1186/s12874-017-0340-6>.

Сведения об авторах:

Мария Николаевна Парыгина – кандидат медицинских наук;

Сергей Игоревич Мозговой – доктор медицинских наук, доцент;

Анна Геннадьевна Шиманская – кандидат медицинских наук, доцент;

Вячеслав Александрович Рубцов – кандидат медицинских наук;

Ирина Алексеевна Остроглядова – ассистент кафедры;

Алексей Владимирович Кононов – доктор медицинских наук, профессор.

Information about authors:

Marija N. Parygina – Ph.D. in medicine;

Sergej I. Mozgovoï – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor;

Anna G. Shimanskaya – Ph.D. in medicine, Associate Professor;

Vjacheslav A. Rubtsov – Ph.D. in medicine;

Irina A. Ostrogljadova – Department assistant;

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. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

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.

Informed consent In all cases, informed consent was obtained from the patients.

Статья поступила в редакцию 17.01.2023; одобрена после рецензирования 14.03.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 17.01.2023; approved after reviewing 14.03.2023; accepted for publication 01.04.2023.