

Для цитирования: Сагакянц А.Б., Кит О.И., Ульянова Е.П., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Шульгина О.Г., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Дженкова Е.А., Шапошников А.В. Особенности экспрессии CD133 и CD44 маркеров опухолевых стволовых клеток при метастатическом и неметастатическом раке желудка. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20(1): 97–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-97-104

For citation: Sagakyants A.B., Kit O.I., Ulyanova E.P., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Shulgina O.G., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Samoilenko N.S., Dzhenkova E.A., Shaposhnikov A.V. Features of expression of CD133 and CD44 markers of tumor stem cells with metastatic and non-metastatic gastric cancer. Siberian Journal of Oncology. 2021; 20(1): 97–104. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-97-104

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ CD133 И CD44 МАРКЕРОВ ОПУХОЛЕВЫХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ И НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ ЖЕЛУДКА

А.Б. Сагакянц, О.И. Кит, Е.П. Ульянова, Е.Ю. Златник, И.А. Новикова,
О.Г. Шульгина, Ю.А. Геворкян, Н.В. Солдаткина, Н.С. Самойленко,
Е.А. Дженкова, А.В. Шапошников

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону, Россия
Россия, г. Ростов-на-Дону, 344037, ул. 14-я линия, 63. E-mail: asagak@rambler.ru

Аннотация

Введение. В структуре смертности рак желудка (РЖ) занимает второе место, что обусловлено поздней диагностикой в сочетании с агрессивным течением заболевания. Особую роль в патогенезе и метастазировании опухоли отводят опухолевым стволовым клеткам, ответственным за устойчивость к химио- и радиотерапии и обуславливающим прогрессию опухоли. **Цель исследования** – определение CD44 и CD133 маркеров опухолевых стволовых клеток в ткани опухоли при неметастатическом и метастатическом раке желудка с использованием иммуногистохимического метода. **Материал и методы.** Проведено проспективное исследование опухолевой ткани у больных раком желудка: 1-я группа – 20 больных РЖ T3–4aN0–3M0, степень дифференцировки опухоли – G2, средний возраст – 58,9 ± 9,7 года; 2-я группа – 20 больных РЖ T3–4aN0–3M1 с метастатическим поражением брюшины, степень дифференцировки опухоли – G2, средний возраст – 53,4 ± 11,9 года. Экспрессию CD44 и CD133 в ткани опухолей осуществляли иммуногистохимическим методом. **Результаты.** Выявлены отличия в количестве опухолевых клеток, экспрессирующих CD44 маркер при наличии и отсутствии метастазов у больных раком желудка – их количество составило 10,0 ± 3,08 % и 6,0 ± 2,3 % соответственно. При этом CD133 молекула при наличии метастазов выявлялась в 95 %, при их отсутствии – в 80 % случаев. Средний уровень CD133⁺-клеток при метастатическом раке желудка составил 21,3 ± 11,6 %, при локализованном – 10,0 ± 2,4 %. **Заключение.** Степень экспрессии выбранных молекул имела характерные отличия у больных различными формами рака желудка, что может быть использовано в дальнейшем для понимания результатов лечения и прогноза течения заболевания.

Ключевые слова: опухолевые стволовые клетки, рак желудка, иммуногистохимическая идентификация, CD133, CD44.

FEATURES OF EXPRESSION OF CD133 AND CD44 MARKERS OF TUMOR STEM CELLS WITH METASTATIC AND NON-METASTATIC GASTRIC CANCER

A.B. Sagakyants, O.I. Kit, E.P. Ulyanova, E.Yu. Zlatnik, I.A. Novikova, O.G. Shulgina, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, N.S. Samoilenko, E.A. Dzhenkova, A.V. Shaposhnikov

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia
63, 14th Line Street, 344037-Rostov-on-Don, Russia. E-mail: asagak@rambler.ru

Abstract

Background. Gastric cancer is the second leading cause of cancer-related death due to advanced disease. A special role in the pathogenesis and metastasis of the tumor is assigned to tumor stem cells (TSC), responsible for resistance to chemotherapy and radiotherapy and causing tumor progression. **Objective:** to determine the CD44 and CD133 markers of TSC in tumor tissues of non-metastatic and metastatic gastric cancer using the immunohistochemical method. **Material and Methods.** A prospective study of tumors in patients with gastric cancer was conducted: Group 1 – 20 people with T3–4aN0–3M0G2 tumor, average age 58.9 ± 9.7 ; Group 2 – 20 people with T3–4aN0–3M1G2 tumor, with metastases in the peritoneum, average age 53.4 ± 11.9 . The expression of CD44 and CD133 in the tumor tissue was determined by immunohistochemistry. **Results.** Differences were found in the number of tumor cells expressing the CD44 marker in the presence and absence of metastases in patients with gastric cancer – their number was 10.0 ± 3.08 and 6.0 ± 2.3 , respectively. The CD133 molecule was detected in 100 % of cases having metastases, while in cases having no metastases, the marker was detected only in 80 % of cases. The average percentage of CD133+ cells was 21.3 ± 11.6 % in patients with metastatic gastric cancer and 10.0 ± 2.4 % in patients having no metastases. **Conclusion.** The degree of expression of the CD44 and CD133 markers had characteristic differences in patients with gastric cancer, which can be used further to explain the results of the treatment and the prognosis of the disease.

Key words: tumor stem cells, gastric cancer, immunohistochemical identification, CD133, CD44.

Введение

Рак желудка (РЖ) – одна из форм опухолей, которая, несмотря на предпринимаемые усилия фундаментальной и прикладной науки, по-прежнему занимает второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований. Это свидетельствует о поздней диагностике и агрессивном течении данного заболевания [1]. Процессы прогрессирования РЖ, вероятность метастазирования и развитие устойчивости к применяемой терапии определяются особенностями экспрессии генов, изменением фенотипа опухолевых клеток, что сопровождается закономерными метаболическими, морфологическими и иммунологическими их изменениями [2, 3]. Указанные свойства опухолей во многом определяются наличием отдельной субпопуляции клеток – опухолевых, раковых стволовых клеток (ОСК, РСК). Показано, что фенотипические маркеры, обнаруживаемые на ОСК, представлены и на определенных типах соматических клеток организма человека – на эмбриональных и мезенхимальных стволовых клетках [4].

В разных опухолях ОСК экспрессируют различные маркеры и их комбинации, которые выявляются также на нормальных стволовых клетках или клетках-предшественниках, элементах стромы

опухоли или опухолевых клетках, не имеющих свойств стволовых, поэтому, возможно, только часть клеток, выбранных по их экспрессии, является ОСК. К настоящему моменту окончательно не решен вопрос о стабильности фенотипа ОСК в процессе прогрессирования опухоли или при переходе из систем *in vivo* к *in vitro*. Кроме того, разные подтипы опухолей одного органа могут иметь ОСК, экспрессирующие разные маркеры [5].

Для идентификации ОСК при раке желудка чаще всего используют фенотипический маркер CD44, наличие которого с высокой вероятностью может указывать на данный тип клеток. Использование же CD133 при обнаружении РСК при раке желудка отмечается не так часто, и его информативность при данной форме опухолей обсуждается. Накоплен определенный опыт исследования ОСК при различных солидных опухолях, однако вопросы, связанные с особенностями фенотипической организации и «поведения» данной популяции клеток при ряде заболеваний, в частности при различных формах рака желудка, остаются не полностью изученными.

Целью исследования явилось определение особенностей экспрессии CD44 и CD133 маркеров ОСК в ткани опухоли при неметастатическом и

метастатическом раке желудка с использованием иммуногистохимического метода.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование, в которое были включены 40 больных раком желудка в возрасте от 30 до 80 лет. Всем больным перед операцией проводилось стандартное обследование, включающее анализ лабораторных показателей, обзорную рентгенографию органов грудной клетки, определение функций внешнего дыхания, ЭКГ, ЭГДС, КТ или МРТ органов брюшной полости и малого таза. Больные давали письменное информированное согласие на проведение исследований и были разделены на две группы: 1-я группа (n=20) – рак желудка Т3–4aN0–3M0, степень дифференцировки – G2, средний возраст $58,9 \pm 9,7$ года; 2-я группа (n=20) – рак желудка Т3–4aN0–3M1 с метастатическим поражением брюшины, степень дифференцировки – G2, средний возраст $53,4 \pm 11,9$ года.

Для исследования осуществляли забор операционного материала, в котором производились несколько параллельных горизонтальных разрезов через всю опухоль. При этом избегали очагов некроза, так как для исследования были необходимы образцы визуально сохранной опухоли. Для фиксации материала использовали раствор 10 % нейтрального забуференного формалина с последующей стандартной проводкой дегидратантами; в конце образцы заключали в парафин. Приготавливали срезы толщиной 3–5 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

Имуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков опухолей, предназначенных для стандартного морфологического исследования. Парафиновые срезы депарафинировали и регидратировали по стандартной методике. «Демаскировку» антигенов проводили в PT-LinkThermo.

Для определения экспрессии CD44 и CD133 на опухолевых клетках иммуногистохимическим методом использовали моноклональные мышинные антитела к CD44 клон 156-3C11 (Thermo Scientific) в разведении 1:2500 и поликлональные кроличьи антитела к CD133 (Cloud-Clone Corp.) в разведении 1:700 с использованием автостейнера Thermo Scientific; для демаскировки антигена CD133 применяли буфер 10 mM Tris, 1 mM EDTA (pH 9,0), для CD44 – аналогичный буфер pH 6,0.

Оценивали мембранную окраску в 10 % и более всех опухолевых клеток; характеризовали интенсивность окрашивания клеточной мембраны: 0, + – слабое, ++ – умеренное, +++ – сильное окрашивание. При наличии интенсивности окрашивания ++ и +++ случай рассматривался как позитивный. Экспрессия белка CD44 имеет мембранную локализацию и определялась как положительная, когда окрашивание было выявлено в 10 % (cut-off) и

более всех опухолевых клеток. Белок CD133 также имеет мембранную локализацию; его экспрессию считали положительной, когда окрашивание было выявлено в более 5 % всей опухоли. На рис. 1 и 2 представлены примеры результатов ИГХ окрашивания препаратов при РЖ для выявления CD44⁺- и CD133⁺-клеток.

Результаты измерений количественных показателей представлены в виде $X \pm m$, где X – среднее значение, m – среднее квадратичное отклонение. Проверка на нормальность закона распределения показателей проводилась с использованием критерия Шапиро–Уилка. Для сравнения средних значений количественных показателей в группах, в случае нормального закона распределения, использовали параметрический критерий Стьюдента, в противном случае – непараметрический критерий Манна–Уитни. Для анализа связи между факторным и результативным признаками использовался критерий χ^2 Пирсона. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

В нашем исследовании позитивная экспрессия CD44⁺ в клетках опухоли пациентов без метастазов выявлена в 4 (20 %), в то время как при метастатическом РЖ – в 13 (65 %) случаях. Следует отметить, что в группе с метастазами разброс позитивно-окрашенных клеток по экспрессии CD44 находился в пределах от 9 до 15 %, в среднем составив $10,0 \pm 3,08$ %, тогда как в группе без метастазов – этот показатель варьировал от 1 до 13 %, где средние значения CD44⁺ клеток составили $6,0 \pm 2,3$ %. В результате сравнения были отмечены статистически значимые по критерию χ^2 различия в исследуемых группах – 8,256 при $p=0,004$.

При исследовании экспрессии CD133 установлено, что положительная реакция CD133 в клетках опухоли у больных с диссеминированным РЖ наблюдалась в 19 (95 %), тогда как при локализованном РЖ – в 16 (80 %) случаях. Разброс положительно окрашенных клеток в группе с метастазами был значительный и составлял от 10 до 40 %, в среднем – $21,3 \pm 11,6$ %, а в группе без метастазов – от 1 до 14 %, составив в среднем $10,0 \pm 2,4$ %. В результате были отмечены статистически значимые по критерию χ^2 различия в сравниваемых группах – 4,444 при $p=0,036$.

Обсуждение

Несмотря на то, что до настоящего времени нет однозначных маркеров, позволяющих идентифицировать ОСК, в современных исследованиях накоплен опыт, подтверждающий целесообразность определения экспрессии ряда молекул, указывающих на наличие уникальных свойств данной группы клеток в гетерогенной опухолевой популяции. В качестве данных маркеров наиболее часто выступают такие молекулы, как CD44 и CD133.

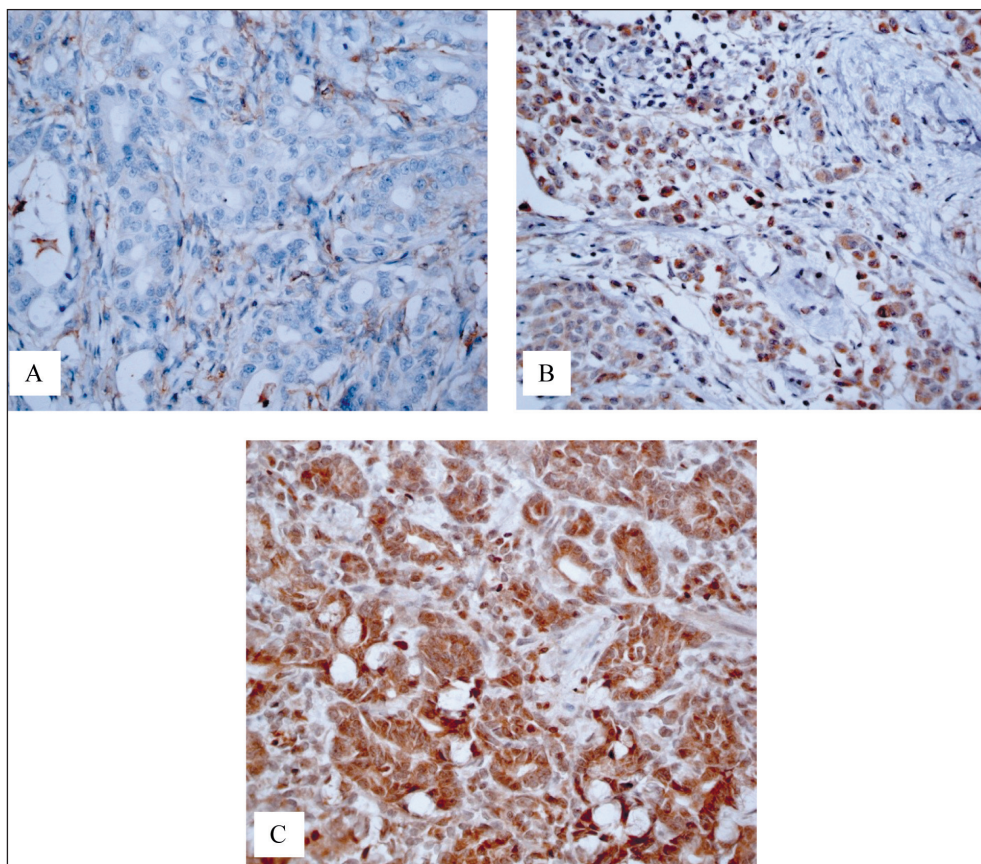


Рис. 1. Экспрессия CD44 маркера в препарате опухоли при РЖ: А – отрицательная экспрессия CD44 (1+) в опухолевых клетках при раке желудка; В – положительная экспрессия CD44 (2+) в опухолевых клетках при раке желудка; С – положительная экспрессия CD44 (3+) в опухолевых клетках при раке желудка. ×400
 Fig. 1. Microphoto. Expression of CD44 marker in a tumor preparation for gastric cancer: А – negative expression of CD44 (1+) in tumor cells in GC. В – positive expression of CD44 (2+) in tumor cells in GC. С – positive expression of CD44 (3+) in tumor cells in GC. ×400

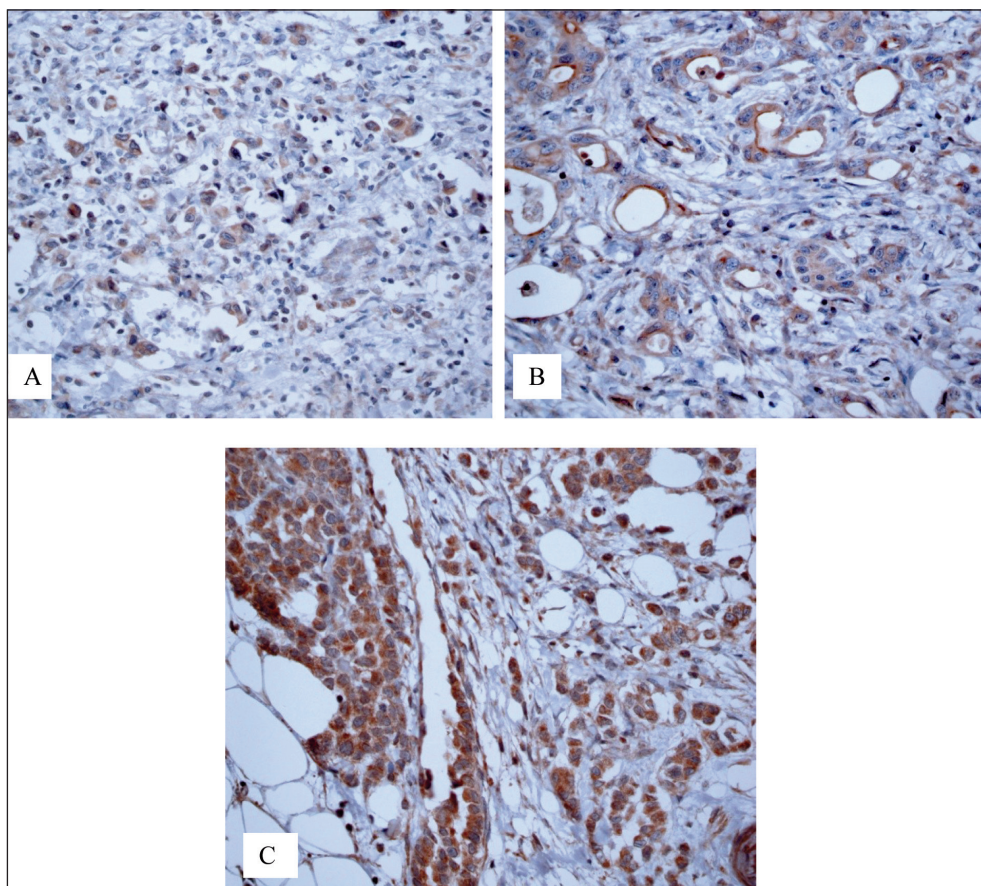


Рис. 2. Микрофото. Экспрессия CD133 маркера в препарате опухоли при РЖ: А – отрицательная экспрессия CD133 (1+) в опухолевых клетках при раке желудка; В – положительная экспрессия CD133 (2+) в опухолевых клетках при раке желудка; С – положительная экспрессия CD133 (3+) в опухолевых клетках при раке желудка. ×400
 Fig. 2. Microphoto. Expression of CD133 marker in a tumor: А – negative expression of CD133 (1+) in tumor cells in GC. В – positive expression of CD133 (2+) in tumor cells in GC. С – positive expression of CD133 (3+) in tumor cells in GC. ×400

CD44 – это адгезивный белок, участвующий во взаимодействиях клетка-клетка и клетка-межклеточный матрикс посредством своего лиганда – гиалуроновой кислоты, а также коллагена, ламинина, фибронектина, остеопонтина и некоторых гликозаминогликанов. У CD44⁺ опухолевых клеток описана более высокая туморогенность (пролиферативный потенциал, способность к формированию колоний), резистентность к лекарственному воздействию, меньшая склонность к апоптозу по сравнению с CD44⁻ клетками [6]. CD44 изолированно или в комбинации с другими маркерами выявляется на ОСК при раке молочной и поджелудочной железы, простаты, печени, желудка, колоректальном раке (КРР), опухолях головы и шеи [7].

Выявленные в нашем исследовании отличия в экспрессии данного маркера при различных формах рака желудка указывают на то, что процесс метастазирования в данном случае сопровождается увеличением количества клеток в ткани опухоли, формирующих колонии и обладающих способностью давать начало клеткам с повышенным пролиферативным потенциалом, а также обладающих устойчивостью к воздействию проапоптотических сигналов. Все указанные функциональные особенности опосредуются характером взаимодействия клетки с гетерогенным её микроокружением, что будет определяться в том числе и идентифицируемой в данном исследовании молекулой.

Рядом авторов показаны антиапоптотические и прометастатические эффекты активации CD44. Влияя на интенсивность деградации гиалуроновой кислоты и определяя расположение на мембране матрикс-модифицирующих ферментов, CD44 может участвовать в моделировании опухолевого микроокружения, а его расщепление, которое отмечалось в ткани опухоли, способствует увеличению миграционной активности клеток [8, 9].

Функциональная роль увеличения количества CD44⁺-клеток в ткани опухоли с учетом факта различной её выраженности при различных формах злокачественных новообразований требует дальнейшего изучения. Но, вероятно, участвуя во взаимодействии с различными компонентами межклеточного матрикса, CD44 определяет адгезивные свойства клеток, их чувствительность к различным регуляторным факторам, а все это будет определенным образом влиять на формирование метастатического фенотипа опухолевых клеток.

Представляет особый интерес определение экспрессии CD44 маркера в региональных и отдаленных метастатических очагах у больных РЖ, так как в доступной литературе данный вопрос мало изучен. В проведенных нами исследованиях по определению данного маркера в опухолях и метастазах при колоректальном раке было показано, что экспрессия CD44 в опухолях, дающих отдаленные метастазы, выше в клетках первичной опухоли, чем в клетках метастазов [10].

Полученные нами результаты по экспрессии CD44 согласуются с данными некоторых авторов. В частности, в работе A. Afify et al. отмечается снижение экспрессии CD44 маркера в большинстве метастатических опухолей. Показано, что в 65 % случаев метастазов аденокарцином в лимфатические узлы отсутствует экспрессия CD44, в то время как в 92 % случаев первичной опухоли она выявляется [11].

Противоречивые данные получены относительно роли CD44 в прогрессировании опухоли и образовании метастазов при раке толстой кишки [12, 13]. Снижение экспрессии CD44, по одним данным, коррелирует с уменьшением метастатического потенциала клеток КРР [14], по другим – это приводит к увеличению метастатического и миграционного потенциалов [15]. Низкодифференцированные опухоли толстой кишки имеют более высокий уровень экспрессии CD44 по сравнению с высокодифференцированными, и сверхэкспрессия этого маркера ассоциирована с уменьшением выживаемости у пациентов [16].

Другим маркером ОСК наиболее часто выступает CD133 (AC133, промнин-1) – гликопротеин с пятью трансмембранными доменами молекулярной массой 120 кД, взаимодействующий с холестерином [17], имеет 3 изоформы: CD133-1, CD133-2, CD133-3. Молекула ассоциирована с мембранными выпячиваниями, но её функция точно не известна.

В нашей работе выявлено увеличение экспрессии CD133 в ткани опухоли у больных диссеминированным РЖ, что согласуется с данными литературы и может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе [18]. В ряде работ также было показано, что экспрессия антигена CD133 коррелирует с выживаемостью пациентов с аденокарциномой желудка [19]. Кроме того, у пациентов с колоректальной карциномой комбинация CD133, CD44 и CD166 помогает успешно идентифицировать пациентов при рецидиве и метастазировании с низким, средним и высоким риском [20]. Показано, что увеличение агрессивности опухоли сопровождается нарастанием как частоты выявления, так и экспрессии CD133 – в метастатических очагах ее уровень соответствует первичной опухоли, из которой происходит диссеминация [21]. Кроме того, определение процентного числа клеток в ткани опухоли при различных формах рака желудка, экспрессирующих CD44 и CD133 с использованием ИГХ, позволило получить сопоставимый результат с проведенным нами ранее исследованием, в ходе которого выбранные маркеры идентифицировались методом проточной цитофлюориметрии [22]. Таким образом, мы полагаем, что иммуногистохимическое определение экспрессии CD44 и CD133 может быть использовано в качестве одного из факторов прогноза течения РЖ.

Заключение

Проведенное исследование позволило выявить некоторые особенности распределения клеток, имеющих маркеры ОСК в различных тканях у больных раком желудка, что в дальнейшем может быть использовано при оценке особенностей развития и прогрессирования заболевания, эф-

фективности проводимой терапии. Полученные результаты являются основой для дальнейшего научного поиска в отношении наиболее полной характеристики гетерогенной опухолевой популяции при раке желудка, роли отдельных клеток в росте, прогрессировании и метастазировании опухоли.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. М., 2017. 236 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2016. Moscow, 2017. 236 p. (in Russian)].
2. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Новикова И.А., Гусарева М.А., Кожушко М.А. Молекулярно-морфологические эффекты предоперационной лучевой терапии крупным фракционированием дозы при раке прямой кишки. Молекулярная медицина. 2017; 15(2): 39–43. [Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V., Novikova I.A., Gusareva M.A., Kozhushko M.A. Molecular and morphological effects of preoperative hypofractionation for rectal cancer. Molecular medicine. 2017; 15(2): 39–43. (in Russian)].
3. Никителова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Владимиров Л.Ю., Позднякова В.В., Лысенко И.Б., Шевченко А.Н., Демидова А.А. Иммунологические критерии развития отдаленных метастазов рака толстой кишки. Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017; 3–2 (195–2): 96–101. [Nikitelova E.A., Kit O.I., Shaposhnikov A.V., Zlatnik E.Yu., Novikova I.A., Vladimirova L.Yu., Pozdnyakova V.V., Lysenko I.B., Shevchenko A.N., Demidova A.A. Immunologic criteria for the development of distant metastases from colon cancer. Science journal. Bulletin of Higher Education Institutes. North Caucasus Region. Natural Sciences. 2017; 3–2 (195–2): 96–101. (in Russian)].
4. Kim W.T., Ryu C.J. Cancer stem cell surface markers on normal stem cells. BMB Rep. 2017 Jun; 50(6): 285–298. doi: 10.5483/bmbrep.2017.50.6.039.
5. Meacham C.E., Morrison S.J. Tumour heterogeneity and cancer cell plasticity. Nature. 2013 Sep 19; 501(7467): 328–37. doi: 10.1038/nature12624.
6. Wang J.Y., Chang C.C., Chiang C.C., Chen W.M., Hung S.C. Silibinin suppresses the maintenance of colorectal cancer stem-like cells by inhibiting PP2A/AKT/mTOR pathways. J Cell Biochem. 2012 May; 113(5): 1733–43. doi: 10.1002/jcb.24043.
7. Yeung T.M., Gandhi S.C., Wilding J.L., Muschel R., Bodmer W.F. Cancer stem cells from colorectal cancer-derived cell lines. Proc Natl Acad Sci USA. 2010 Feb 23; 107(8): 3722–7. doi: 10.1073/pnas.0915135107.
8. Louderbough J.M., Schroeder J.A. Understanding the dual nature of CD44 in breast cancer progression. Mol Cancer Res. 2011 Dec; 9(12): 1573–86. doi: 10.1158/1541-7786.MCR-11-0156.
9. Пучинская М.В. Маркеры опухолевых стволовых клеток и их прогностическое значение. Архив патологии. 2016; 2: 47–54. [Puchinskaya M.V. Cancer stem cell markers and their prognostic value. Pathology Archive, 2016; 2: 47–54. (in Russian)].
10. Златник Е.Ю., Кит О.И., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Сагакянц А.Б., Телякова М.А., Егоров Г.Ю., Чупанов Г.М., Черникова Е.Н. Возможная роль стволовых опухолевых клеток в процессах метастазирования колоректального рака. Современные проблемы науки и образования. 2018. 6. [Интернет]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28217> (cited 28.05.2019). [Zlatnik E.Yu., Kit O.I., Novikova I.A., Ulyanova E.P., Sagakants A.B., Telyakova M.A., Egorov G.Y., Chupanov G.M., Chernikova E.N. The possible role of cancer stem cells in metastatic process of colorectal cancer. 2018. 6. [Internet]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28217> (cited 28.05.2019). (in Russian)].

11. Afify A., Durbin-Johnson B., Viridi A., Jess H. The expression of CD44v6 in colon: from normal to malignant. Ann Diagn Pathol. 2016 Feb; 20: 19–23. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2015.10.010.
12. Du L., Wang H., He L., Zhang J., Ni B., Wang X., Jin H., Cahuzac N., Mehrpour M., Lu Y., Chen Q. CD44 is of functional importance for colorectal cancer stem cells. Clin Cancer Res. 2008; 14(21): 6751–60. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1034.
13. Nagano O., Saya H. Mechanism and biological significance of CD44 cleavage. Cancer Sci. 2004; 95(12): 930–5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2004.tb03179.x.
14. Harada N., Mizoi T., Kinouchi M., Hoshi K., Ishii S., Shiiba K., Sasaki I., Matsuno S. Introduction of antisense CD44S cDNA down-regulates expression of overall CD44 isoforms and inhibits tumor growth and metastasis in highly metastatic colon carcinoma cells. Int J Cancer. 2001 Jan 1; 91(1): 67–75. doi: 10.1002/1097-0215(20010101)91:1<67::aid-ijc1011>3.0.co;2-d.
15. Dallas M.R., Liu G., Chen W.C., Thomas S.N., Wirtz D., Huso D.L., Konstantopoulos K. Divergent roles of CD44 and carcinoembryonic antigen in colon cancer metastasis. FASEB J. 2012 Jun; 26(6): 2648–56. doi: 10.1096/fj.12-203786.
16. Ropponen K.M., Eskelinen M.J., Lipponen P.K., Alhava E., Kosma V.M. Expression of CD44 and variant proteins in human colorectal cancer and its relevance for prognosis. Scand J Gastroenterol. 1998 Mar; 33(3): 301–9. doi: 10.1080/00365529850170900.
17. Lingala S., Cui Y.Y., Chen X., Ruebner B.H., Qian X.F., Zern M.A., Wu J. Immunohistochemical staining of cancer stem cell markers in hepatocellular carcinoma. Exp Mol Pathol. 2010 Aug; 89(1): 27–35. doi: 10.1016/j.yexmp.2010.05.005.
18. Kojima M., Ishii G., Atsumi N., Fujii S., Saito N., Ochiai A. Immunohistochemical detection of CD133 expression in colorectal cancer: a clinicopathological study. Cancer Sci. 2008 Aug; 99(8): 1578–83. doi: 10.1111/j.1349-7006.2008.00849.x.
19. Zhao P., Li Y., Lu Y. Aberrant expression of CD133 protein correlates with Ki-67 expression and is a prognostic marker in gastric adenocarcinoma. BMC Cancer. 2010 May 20; 10: 218. doi: 10.1186/1471-2407-10-218.
20. Horst D., Kriegl L., Engel J., Kirchner T., Jung A. Prognostic significance of the cancer stem cell markers CD133, CD44, and CD166 in colorectal cancer. Cancer Invest. 2009 Oct; 27(8): 844–50. doi: 10.1080/07357900902744502.
21. Tan Y., Chen B., Xu W., Zhao W., Wu J. Clinicopathological significance of CD133 in lung cancer: A meta-analysis. Mol Clin Oncol. 2014 Jan; 2(1): 111–115. doi: 10.3892/mco.2013.195.
22. Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Златник Е.Ю., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В., Бондаренко Е.С., Самойленко Н.С., Ульянова Е.П., Шульгина О.Г., Даишкова А.В., Каймакчи Д.О., Егоров Г.Ю., Гречкин Ф.Н. Экспрессия маркеров опухолевых стволовых клеток при различных формах рака желудка. Современные проблемы науки и образования. 2018; 5. [Интернет]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28129> (cited 28.05.2019). [Sagakants A.B., Frantsiyants E.M., Zlatnik E.Yu., Gevorkyan Y.A., Soldatkina N.V., Bondarenko E.S., Samoylenko N.S., Ulyanova E.P., Shulgina O.G., Dashkova A.V., Kaymakchi D.O., Egorov G.Y., Grechkin F.N. Expression of markers of tumor stem cells in different forms of gastric cancer. Modern problems of science and education. 2018; 5. [Internet]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28129> (cited 28.05.2019). (in Russian)].

Поступила/Received 28.05.2019
Принята в печать/Accepted 29.11. 2019

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сагакянц Александр Борисович, кандидат биологических наук, доцент, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). E-mail: asagak@rambler.ru. SPIN-код: 7272-1408. Researcher ID (WOS): M-8378-2019. Author ID (Scopus): 24329773900. ORCID: 0000-0003-0874-5261.

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

(г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1728-0329. Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Ульянова Елена Петровна, научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 1243-9475. AuthorID (РИНЦ): 759154.

Златник Елена Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4137-7410. Author ID (Scopus): 6603160432.

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, заместитель генерального директора по науке, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 4810-2424. Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Шульгина Оксана Геннадьевна, младший научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 9668-3042. AuthorID (РИНЦ): 886334.

Геворкян Юрий Артушевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом абдоминальной онкологии № 2, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8643-2348. AuthorID (РИНЦ): 711165. ORCID: 0000-0003-1957-7363.

Солдаткина Наталья Васильевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8392-6679. AuthorID (РИНЦ): 440046. ORCID: 0000-0002-0118-4935.

Самойленко Николай Сергеевич, аспирант, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия).

Дженкова Елена Алексеевна, доктор биологических наук, доцент, ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 6206-6222. Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Шапошников Александр Васильевич, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник торакоабдоминального отдела, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Ростов-на-Дону, Россия). SPIN-код: 8756-9438. Author ID (Scopus): 7005752070.

ВКЛАД АВТОРОВ

Сагакянц Александр Борисович: разработка концепции научной работы, статистическая обработка, анализ и интерпретация данных, подготовка рукописи, редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Кит Олег Иванович: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Ульянова Елена Петровна: обработка материала, анализ и интерпретация данных.

Златник Елена Юрьевна: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Новикова Инна Арнольдовна: анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шульгина Оксана Геннадьевна: техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций.

Геворкян Юрий Артушевич: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Солдаткина Наталья Васильевна: редактирование окончательного варианта статьи.

Самойленко Николай Сергеевич: подбор пациентов, анализ и интерпретация данных.

Дженкова Елена Алексеевна: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Шапошников Александр Васильевич: редактирование окончательного варианта статьи с внесением ценного интеллектуального содержания.

Финансирование

Данная работа выполнена в рамках Госзадания «Изучение возможности применения опухолевых стволовых клеток человека для создания модели ксеногенной опухоли в эксперименте».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Alexander B. Sagakyants, PhD, Associate Professor, Head of Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). E-mail: asagak@rambler.ru. Researcher ID (WOS): M-8378-2019. Author ID (Scopus): 24329773900. ORCID: 0000-0003-0874-5261.

Oleg I. Kit, MD, DSc, Professor, General Director of Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): U-2241-2017. Author ID (Scopus): 55994103100. ORCID: 0000-0003-3061-6108.

Elena P. Ulianova, Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Elena Yu. Zlatnik, MD, DSc, Professor, Leading Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6603160432.

Inna A. Novikova, PhD, Deputy Director General for Science Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Researcher ID (WOS): E-7710-2018. Author ID (Scopus): 7005153343. ORCID: 0000-0002-6496-9641.

Oksana G. Shulgina, Junior Researcher, Laboratory of Tumor Immunophenotyping, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Yuri A. Gevorkyan, MD, DSc, Professor, Head of Department Abdominal Oncology No. 2, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0003-1957-7363.

Natalia V. Soldatkina, MD, DSc, Senior Researcher, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). ORCID: 0000-0002-0118-4935.

Nikolay S. Samoilenko, Postgraduate, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia).

Elena A. Dzhenkova, DSc, Associate Professor, Scientific Secretary, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 6507889745. Researcher ID (WOS): K-9622-2014.

Alexander V. Shaposhnikov, MD, DSc, Professor, Chief Researcher of the Thoracicabdominal Department, Rostov Research Institute of Oncology (Rostov-on-Don, Russia). Author ID (Scopus): 7005752070.

AUTHOR CONTRIBUTION

Alexander B. Sagakyants: study conception, statistical processing, data analysis, drafting of the manuscript, critical review for important intellectual content.

Oleg I. Kit: critical review for important intellectual content.

Elena P. Ulianova: data collection and analysis.

Elena Yu. Zlatnik: critical review for important intellectual content.

Inna A. Novikova: study analysis, critical review for important intellectual content.

Oksana G. Shulgina: technical editing, literature review, illustration preparation.

Yuri A. Gevorkyan: critical review for important intellectual content.

Natalia V. Soldatkina: critical review for important intellectual content.

Nikolay S. Samoilenko: data collection and analysis.

Elena A. Dzhenkova: critical review for important intellectual content.

Alexander V. Shaposhnikov: critical review for important intellectual content.

Funding

This work was performed under Government task «Study of the possibility of using human tumor stem cells to create a model of a xenogenic tumor in the experiment».

Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interest.