

## ЭКСПРЕССИЯ E-КАДГЕРИНА В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ПИЩЕВОДА У ПАЦИЕНТОВ С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И/ИЛИ СИНДРОМОМ ОБСТРУКТИВНОГО АПНОЭ/ГИПОПНОЭ СНА

Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, В. А. Басинский, Т. Т. Штабинская

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* Синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС) может оказывать негативное влияние на состояние слизистой оболочки пищевода при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в связи с чем актуальной представляется оценка гистоархитектоники эпителия пищевода у пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

*Цель исследования* – оценить экспрессию E-кадгерина в эпителии слизистой оболочки нижней трети пищевода у пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС.

*Материалы и методы.* Обследованы 143 пациента, которым выполнялись эзофагогастроуденоскопия с биопсией нижней трети пищевода, респираторный мониторинг. Пациенты были разделены на группы: группа 1 – пациенты с ГЭРБ (n=35), группа 2 – с ГЭРБ и СОАГС (n=40), группа 3 – с СОАГС (n=38), группа 4 – группа сравнения (n=30). Осуществлялось определение концентрации N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме крови и иммуногистохимическое определение экспрессии E-кадгерина в эпителии слизистой оболочки нижней трети пищевода.

*Результаты.* У пациентов с ГЭРБ и СОАГС обнаружено более высокое содержание N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме по сравнению с другими группами. Экспрессия E-кадгерина в эпителии пищевода была статистически значимо ниже во всех исследуемых группах при сопоставлении с группой сравнения. Установлена отрицательная корреляция между концентрацией N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме и экспрессией E-кадгерина в эпителии, отрицательная корреляция между индексом апноэ/гипопноэ и экспрессией E-кадгерина.

*Заключение.* У пациентов с ГЭРБ и СОАГС наблюдается снижение экспрессии E-кадгерина в эпителии пищевода на фоне высоких плазменных концентраций N-терминального фрагмента E-кадгерина.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна, эпителий слизистой оболочки нижней трети пищевода, экспрессия E-кадгерина, N-терминальный фрагмент E-кадгерина, индекс апноэ/гипопноэ.

## E-CADHERIN EXPRESSION IN ESOPHAGEAL MUCOSA IN PATIENTS WITH GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE AND/OR OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA/HYPOPNEA SYNDROME

Y. Y. Shaukovich, V. I. Shyshko, V. A. Basinski, T. T. Shtabinskaya

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) seems to have a negative impact on the state of esophageal mucosa in patients with GERD, therefore it is significant to evaluate the structure of esophageal epithelium in patients with GERD and OSAHS.

*Objective* – to evaluate E-cadherin expression in the epithelium of the lower third of the esophagus in patients with GERD and/or OSAHS.

*Materials and methods.* 143 examined patients have undergone esophagogastroduodenoscopy with the biopsy of the lower third of the esophagus as well as respiratory monitoring. The patients were divided into 4 groups: group 1 – patients with GERD (n=35), group 2 – patients with GERD and OSAHS (n=40), group 3 – with OSAHS (n=38), group 4 – control group (n=30). There have been performed the identification of plasma concentration of N-terminal E-cadherin fragment and evaluation of E-cadherin expression in the epithelium of the lower third of the esophagus.

*Results.* The patients with GERD and OSAHS had statistically significant higher plasma concentration of N-terminal E-cadherin fragment in comparison to other groups. E-cadherin expression in the epithelium was statistically significantly lower in all studied groups in contrast to the control group. There has been revealed a negative correlation between plasma concentration of N-terminal E-cadherin fragment and E-cadherin expression in the epithelium as well as between apnea/hypopnea index and E-cadherin expression.

*Conclusion.* The patients with GERD and OSAHS are characterized by low E-cadherin expression in the epithelium of the lower third of the esophagus on the background of high plasma concentration of N-terminal E-cadherin fragment.

**Keywords:** gastroesophageal reflux disease, obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome, epithelium of the mucosa of the lower third of the esophagus, E-cadherin expression, N-terminal E-cadherin, apnea/hypopnea index.

**Автор, ответственный за переписку:**

Шелкович Юлия Яновна; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: lazarilin@mail.ru

**Corresponding author:**

Shaukovich Yuliya; Grodno State Medical University; e-mail: lazarilin@mail.ru

**Для цитирования:**

Экспрессия е-кадгерина в слизистой оболочке пищевода у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и/или синдромом обструктивного апноэ/гипопноэ сна / Ю. Я. Шелкович, В. И. Шишко, В. А. Басинский, Т. Т. Штабинская // Гепатология и гастроэнтерология. 2019. Т. 3, № 2. С. 184-189. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-184-189>.

**For citation:**

Shaukovich YY, Shyshko VI, Basinski VA, Shtabinskaya TT. E-cadherin expression in esophageal mucosa in patients with gastroesophageal reflux disease and/or obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Hepatology and Gastroenterology*. 2019;3(2): 184-189. <https://dx.doi.org/10.25298/2616-5546-2019-3-2-184-189>.

**Введение**

Несмотря на значительные успехи современной медицины в диагностике и лечении заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) в настоящее время не теряет своей актуальности по причине широкой распространенности, частой рефрактерности к стандартным схемам терапии, высокой частоты развития рецидивов и осложнений [1].

Одним из заболеваний, утяжеляющих течение ГЭРБ, является синдром обструктивного апноэ/гипопноэ сна (СОАГС). Наличие сопутствующей патологии нередко приводит к затруднениям в своевременной диагностике заболевания, способствует развитию рефрактерности к проводимой терапии и увеличению частоты осложнений [2].

В этой связи особую актуальность приобретает оценка состояния слизистой оболочки пищевода, поскольку именно нарушения ее гистоархитектоники определяют характер течения заболевания и его прогноз.

В гистогенезе изменений пищевода при ГЭРБ преобладающее значение уделяется факторам агрессии, в первую очередь характеру, частоте и длительности экспозиции рефлюксата. Установлено, что агрессивное воздействие рефлюксата может приводить к нарушению процессов межклеточного взаимодействия в эпителии слизистой оболочки пищевода, причем более выраженный негативный эффект наблюдается при воздействии желчных компонентов рефлюксата [3]. Нарушение функционирования плотных запирательных контактов может быть сопряжено с развитием процессов дезорганизации эпителия, увеличением проницаемости, снижением его защитных свойств, повышением частоты осложнений, нарушением гистоархитектоники ткани, что чревато развитием метаплазии и эпителиально-мезенхимальной трансформации [1].

В качестве одной из основных молекул клеточной адгезии, обеспечивающих формирование плотных межклеточных соединений в эпителии пищевода, рассматривается Е-кадгерин. Известно, что при разрушении межклеточных контактов происходит отщепление внеклеточной

части молекулы Е-кадгерина (N-терминальный фрагмент), уровень которой можно измерить в крови [4, 5]. В связи с этим несомненно актуальность представляет изучение и сопоставление плазменного уровня N-терминального фрагмента Е-кадгерина с показателями экспрессии Е-кадгерина в эпителии слизистой оболочки пищевода у пациентов с ГЭРБ и СОАГС.

**Цель исследования** – оценить экспрессию Е-кадгерина в эпителии слизистой оболочки нижней трети пищевода у пациентов с ГЭРБ и/или СОАГС и определить взаимосвязь с плазменной концентрацией N-терминального фрагмента Е-кадгерина и респираторными событиями.

**Материалы и методы**

В исследование, которое выполнялось на базе УЗ «Городская клиническая больница № 2 г. Гродно», были включены 143 пациента, из них 85 (59%) мужчин, 58 (41%) женщин, медиана возраста которых составила 48 (42; 54) лет. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в исследование: возраст от 30 до 60 лет, клинико-инструментальные признаки ГЭРБ и/или СОАГС, письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: хроническая ишемическая болезнь сердца выше II функционального класса стенокардии; недостаточность кровообращения выше IIIA; язва желудка и/или 12-перстной кишки; хронические декомпенсированные заболевания разных органов и систем; грубая лор-патология (требующая хирургической коррекции); постоянный прием психотропных средств, миорелаксантов, других препаратов, влияющих на тонус нижнего пищеводного сфинктера и функцию дыхания во сне.

Пациентам выполнялась эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) с визуальной оценкой состояния слизистой оболочки нижней трети пищевода и оценкой степени тяжести эрозивного эзофагита согласно Лос-Анджелесской системе классификации [6]. Пациенты с ГЭРБ в зависимости от характера поражения слизистой пищевода были разделены на лиц с неэрозивной (n=60) и эрозивной ГЭРБ (n=15). Осуществлялась биопсия

слизистой нижней трети пищевода (у лиц с эндоскопическими изменениями нижней трети пищевода – из мест измененной слизистой, у лиц без эндоскопических изменений – на 3 см выше Z-линии) с гистологическим исследованием образцов ткани согласно рекомендациям Лионского консенсуса [7].

Установление наличия СОАГС осуществлялось на основании данных компьютерной пульсоксиметрии с регистрацией носового дыхательного потока (SOMNOcheck micro, Weinmann) и расчетом следующих показателей: количество и длительность эпизодов апноэ и гипопноэ, индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ), индекс десатурации, средняя сатурация, минимальная сатурация, индекс автономной активации (вегетативных пробуждений) и индекс автономной активации, связанной с респираторными событиями.

Группу 1 (n=35) составили пациенты с ГЭРБ, из которых 9 чел. (26%) с эрозивной ГЭРБ; группу 2 (n=40) – пациенты с ГЭРБ в сочетании с СОАГС, среди которых 6 чел. (15%) с эрозивной ГЭРБ, 24 (60%) – с легкой степенью СОАГС и 16 (40%) – со средней степенью тяжести СОАГС; группу 3 (n=38) – пациенты с СОАГС, из которых 25 чел. (66%) имели СОАГС легкой степени, 13 (34%) – СОАГС средней степени тяжести; группу 4 (группа сравнения) (n=30) составили лица, включенные в исследование согласно критериям включения и невключения, у которых по результатам обследования ГЭРБ и СОАГС не выявлены.

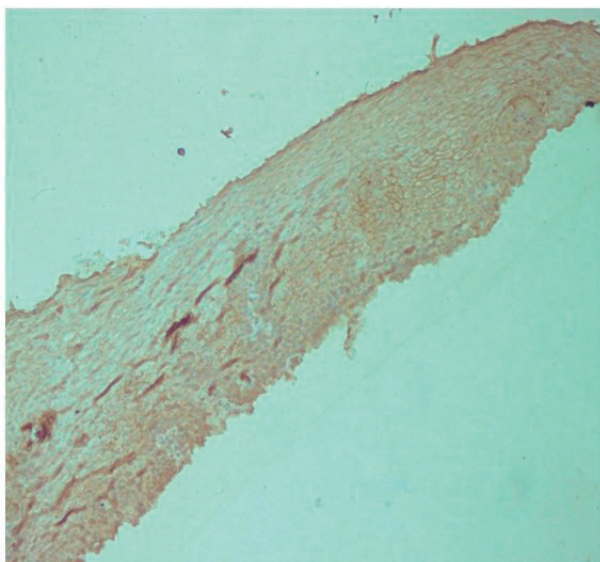
Определение концентрации N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме крови осуществ-

лялось методом иммуноферментного анализа (Wuhan Fine Biotech Co., Китай) у 80 человек.

Иммуногистохимическое окрашивание микропрепаратов с целью определения экспрессии E-кадгерина в эпителии слизистой оболочки нижней трети пищевода выполнено у 80 пациентов по стандартной методике с использованием моноклональных мышинных антител (Novus Biologicals, США). С целью количественной оценки результатов окрашивания были сделаны фотографии микропрепаратов в максимально возможном количестве неперекрывающихся полей зрения с использованием объектива  $\times 10$  с разрешением  $1600 \times 1200$  пикселей, с помощью микроскопа Leica и цифровой камеры Leica 425 C. Оценка экспрессии E-кадгерина проводилась с помощью компьютерной программы для обработки цифровых изображений Aperio Image Scope v9.1.19.1567 с вычислением позитивности (в интерфейсе программы «positivity»), определяемой программой по стандартному алгоритму подсчета позитивных пикселей «Positive Pixel Count v9». Показатель позитивности представляет собой отношение количества позитивно окрашенных пикселей к общему количеству пикселей на участках, подлежащих оценке [8].

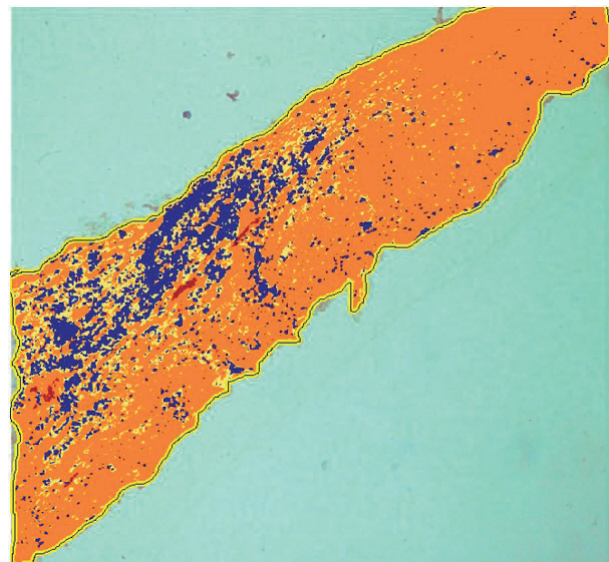
На рисунках 1А и 1Б представлена методика определения уровня экспрессии E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода пациента группы сравнения.

Полученные данные обрабатывались непараметрическими методами программы Statistica 10.0 для Windows (StatSoft, Inc., США), лицензионный номер AXXAR207F394425FA-Q. Для



**Рисунок 1А.** – Исходный микропрепарат слизистой оболочки пищевода с окраской моноклональными антителами к E-кадгерину.  $\times 100$

**Figure 1A.** – Original micropreparation of esophageal mucosa stained with monoclonal antibodies to E-cadherin.  $\times 100$



**Рисунок 1Б.** – Микрофотография препарата слизистой оболочки пищевода после обработки программой Aperio Image Scope. Красная окраска – выраженная экспрессия, оранжевая – умеренно выраженная, желтая – слабо выраженная, синяя – отсутствие экспрессии E-кадгерина.  $\times 100$

**Figure 1B.** – Photography of micropreparation of esophageal mucosa after processing with program Aperio Image Scope. Red color – high expression, orange – moderate expression, yellow – low expression, blue – absence of E-cadherin expression.  $\times 100$



множественного сравнения исследуемых групп использован критерий Краскела-Уоллиса, далее был проведен апостериорный анализ с применением теста Данна-Бонферрони. С целью установления взаимосвязи между двумя непрерывными переменными использовался корреляционный анализ Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ . Данные приведены в виде медианы, 25 и 75% перцентилей [9].

**Результаты и обсуждение**

Группы пациентов, включенных в исследование, были сопоставимы между собой по полу и возрасту.

На первом этапе анализа данных проведено сравнение экспрессии E-кадгерина в зависимости от характера поражения слизистой оболочки (табл.1).

**Таблица 1.** – Плазменная концентрация N-терминального фрагмента E-кадгерина и экспрессия E-кадгерина в эпителии пищевода в зависимости от характера поражения слизистой оболочки

**Table 1.** – Plasma N-terminal E-cadherin concentration and E-cadherin expression in esophageal epithelium according to features of esophageal mucosa damage

Показатель	Эрозивная ГЭРБ	Неэрозивная ГЭРБ	Группа сравнения
Концентрация N-терминального фрагмента E-кадгерина, нг/мл	0,284 (0,176; 0,858)	0,278 (0,181; 0,433)	0,128 (0,067; 0,281) *#
Экспрессия E-кадгерина в слизистой пищевода	0,101 (0,016; 0,403)	0,359 (0,188; 0,736)	0,748 (0,623; 0,833)*#

Примечания:

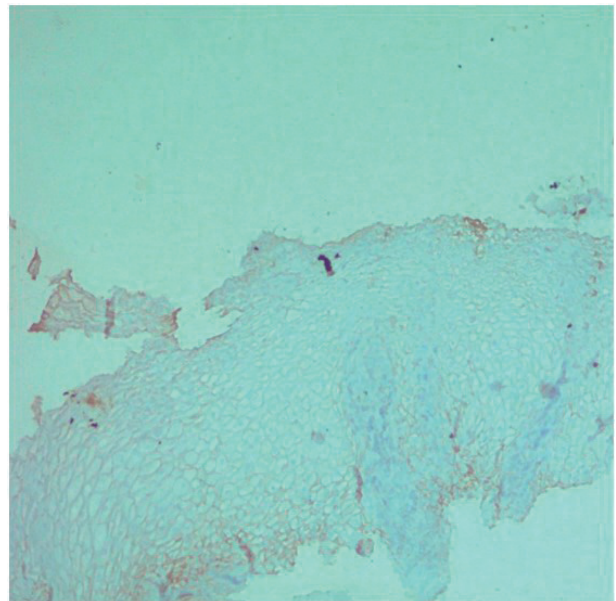
\* – статистически значимые различия между эрозивной ГЭРБ и группой сравнения;

# – статистически значимые различия между неэрозивной ГЭРБ и группой сравнения,  $p < 0,05$

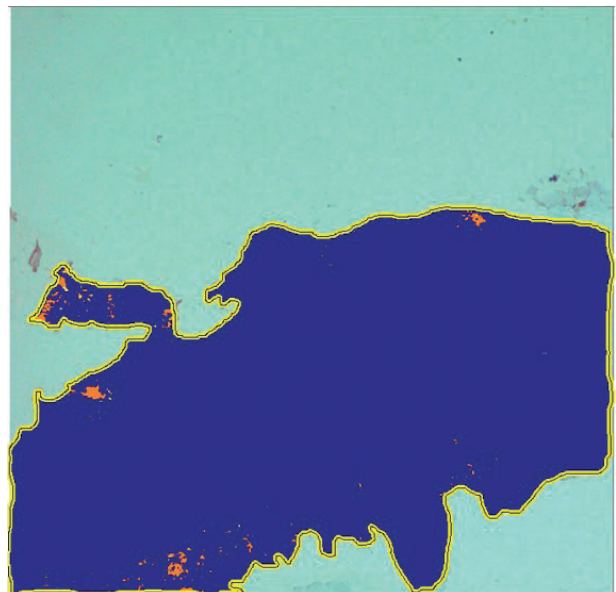
Установлено, что пациенты с эрозивной ГЭРБ характеризуются статистически значимым снижением экспрессии E-кадгерина в эпителии пищевода в отличие от группы сравнения ( $p=0,0002$ ), у пациентов с неэрозивной ГЭРБ также отмечались более низкие показатели экспрессии E-кадгерина в отличие от группы сравнения ( $p=0,016$ ).

На рисунках 2А и 2Б представлены микрофотографии препарата, полученного от пациента с эрозивной ГЭРБ.

На рисунке 2А определяются признаки баллонной дистрофии, отека и утолщения эпителия. На рисунке 2Б преобладает синее окрашивание,



**Рисунок 2А.** – Слизистая оболочка пищевода пациента с эрозивной ГЭРБ. На фоне баллонной дистрофии эпителия резкое снижение уровня экспрессии E-кадгерина. Окрашивание с моноклональными антителами к E-кадгерину.  $\times 100$   
**Figure 2A.** – Esophageal mucosa of patient with erosive GERD. Ballooning degeneration and sharp decline of E-cadherin expression.  $\times 100$



**Рисунок 2Б.** – Микрофотография препарата слизистой пищевода пациента с эрозивной ГЭРБ после обработки программой Apero Image Scope. Ув.  $\times 100$   
**Figure 2B.** – Photography of micropreparation of esophageal mucosa of patient with erosive GERD after processing with program Apero Image Scope.  $\times 100$

что говорит о потере функционирующего E-кадгерина и процессах дезорганизации эпителия пищевода на данном участке.

При этом концентрация N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме была выше как у пациентов с эрозивной, так и неэрозивной ГЭРБ при сопоставлении с группой сравнения ( $p < 0,05$ ). Кроме того, выявлена тенденция к более низкой экспрессии E-кадгерина в слизистой

нижней трети пищевода у пациентов с эрозивной ГЭРБ при сравнении с незрозивной ( $p=0,085$ ).

Полученные данные подтверждают тот факт, что поражение слизистой оболочки пищевода при ГЭРБ приводит к разрушению плотных запирающих контактов, что согласуется с литературными данными [10].

На следующем этапе исследования были проведены множественные сравнения между группами испытуемых по экспрессии E-кадгерина в эпителии пищевода (табл. 2).

Установлено, что в группе 2 концентрация N-терминального фрагмента E-кадгерина статистически значимо выше, чем в других группах ( $p_{1-2}=0,017$ ,  $p_{2-3}=0,015$ ,  $p_{2-4}=0,000$ ) [5].

При анализе показателей экспрессии E-кадгерина в эпителии пищевода обнаружено снижение экспрессии во всех группах при сопоставлении с группой сравнения ( $p_{1-4}=0,036$ ,  $p_{2-4}=0,003$ ,  $p_{3-4}=0,05$ ).

Стоит предполагать, что снижение экспрессии E-кадгерина у пациентов с СОАГС в меньшей степени связано с каким-либо альтеративным процессом (о чем свидетельствует отсутствие статистически значимых различий по концентрации N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме крови данной категории лиц при сопоставлении с группой сравнения). Вероятно, низкая экспрессия E-кадгерина у пациентов с СОАГС обусловлена влиянием гипоксии. Потенциальный механизм такого влияния описан S. Jing в работе *in vitro* при моделировании карциномы пищевода и реализуется с помощью активации гипоксия-индуцибельного фактора  $1\alpha$  (HIF- $1\alpha$ ) [5, 11, 12].

**Таблица 2.** – Значения концентрации N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме и экспрессии E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода исследуемых групп

**Table 2.** – Plasma N-terminal E-cadherin concentrations and E-cadherin expression in esophageal mucosa in studied groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Концентрация N-терминального фрагмента E-кадгерина, нг/мл	0,207 (0,128; 0,295)	0,379 (0,277; 0,538)*	0,231 (0,131; 0,303)	0,128 (0,067; 0,281)
Экспрессия E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода	0,329 (0,085; 0,736)#	0,299 (0,089; 0,572)&	0,539 (0,163; 0,67)~	0,748 (0,623; 0,833)

Примечания:

\* – статистически значимое отличие группы 2 от других групп;

# – статистически значимое отличие группы 1 от группы 4;

& – статистически значимое отличие группы 2 от группы 4;

~ – статистически значимое отличие группы 3 от группы 4,  $p<0,05$

При установлении корреляционных связей обнаружена положительная корреляция между концентрацией N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме крови и ИАГ ( $r=0,43$ ,  $p<0,05$ ).

Выявлена отрицательная корреляция между концентрацией N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме и экспрессии E-кадгерина в слизистой оболочке пищевода ( $r=-0,45$ ,  $p<0,05$ ).

Установлена отрицательная корреляция между экспрессией E-кадгерина и ИАГ ( $r=-0,26$ ,  $p<0,05$ ), положительная корреляция между экспрессией E-кадгерина и средней сатурацией ( $r=0,31$ ,  $p<0,05$ ).

При предметном рассмотрении только группы 2 с целью анализа взаимоотношений между изучаемыми параметрами именно у пациентов с ГЭРБ, ассоциированной с СОАГС, выявлена высокая отрицательная корреляционная взаимосвязь между концентрацией N-терминального фрагмента E-кадгерина в плазме крови и экспрессией E-кадгерина в эпителии пищевода ( $r=-0,78$ ,  $p<0,05$ ); отрицательная взаимосвязь между ИАГ и экспрессией E-кадгерина ( $r=-0,47$ ,  $p<0,05$ ).

### Выводы

Таким образом, на основании проведенного исследования правомерны следующие выводы:

1. N-терминальный фрагмент E-кадгерина может рассматриваться в качестве биомаркера повреждения нижней трети пищевода при ГЭРБ.

2. У пациентов с ГЭРБ наблюдается снижение экспрессии E-кадгерина в эпителии слизистой оболочки нижней трети пищевода в отличие от лиц группы сравнения, в большей степени выраженное при эрозивной ГЭРБ.

3. Пациенты с СОАГС характеризуются сниженной экспрессией E-кадгерина в эпителии нижней трети пищевода при сопоставлении с группой сравнения, что может свидетельствовать о негативном влиянии СОАГС на состояние слизистой оболочки пищевода и подтверждается отрицательной корреляцией между экспрессией E-кадгерина и ИАГ, положительной корреляцией между экспрессией E-кадгерина и средней сатурацией.

4. У пациентов с ГЭРБ и СОАГС наблюдается нарушение гистоархитектоники эпителия слизистой оболочки пищевода, что подтверждается снижением экспрессии E-кадгерина и увеличением плазменной концентрации N-терминального фраг-

мента E-кадгерина, что можно объяснить как процессами альтерации с разрушением плотных запирающих контактов рефлюксом на фоне патологического рефлюкса, так и влиянием хронической интермиттирующей гипоксии. Выявлена отрицательная корреляция между уровнем

N-терминального фрагмента E-кадгерина и экспрессией E-кадгерина в эпителии, положительная корреляция между уровнем N-терминального фрагмента E-кадгерина и ИАГ, отрицательная корреляция между экспрессией E-кадгерина и ИАГ.

## References

1. Tkachev AV, Tarasova GN, Smirnova EA, Sinelnik EA. Osobennosti gistoarhitektoniki slizistoj obolochki pishhevoda u pacientov s gastrojezofagealnoj refljuksnoj boleznju. *Sovremennye problemy nauki i obrazovanija* [Internet]. 2018;2. Available from: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=27461>. (Russian).
2. Shaukovich YY, Shishko VI, Kolodzejskij YA. Kollagen IV tipa kak biomarker povrezhdenija slizistoj obolochki pishhevoda u pacientov s gastrojezofagealnoj refljuksnoj boleznju i sindromom obstruktivnogo apnoje/gipopnoje sna [Collagen type IV as biomarker of esophageal mucosa damage in patient with gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2019;17(2):159-163. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-2-159-163. (Russian).
3. Dzhulaj GS, Sekareva EV. Gastrojezofagealnaja refljuksnaja bolezn: sostojanie i perspektivy reshenija problemy [Gastroesophageal reflux disease: state and prospects of solving the problem]. Moskva: ID «MEDPRAKTIKA-M»; 2010. 48 p. (Russian).
4. Shirahata T, Nakamura H, Nakajima T, Nakamura M, Chubachi S, Yoshida S, Tsuduki K, Mashimo S, Takahashi S, Minematsu N, Tateno H, Asano K, Fujishima S, Betsuyaku T. Plasma sE-cadherin and the plasma sE-cadherin/sVE-cadherin ratio are potential biomarkers for chronic obstructive pulmonary disease. *Biomarkers*. 2018;23(5):414-421. doi: 10.1080/1354750X.2018.1434682.
5. Shaukovich YY. Rol E-kadgerina v ocenke povrezhdenija slizistoj obolochki pishhevoda u pacientov s gastrojezofagealnoj refljuksnoj boleznju, associirovannoj s sindromom obstruktivnogo apnoje/gipopnoje sna [The Role of E-cadherin in the assessment of esophageal mucosal damage in patients with gastroesophageal reflux disease associated with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome]. *Rossijskij zhurnal gastrojenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2019;29(3):25-32. doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-3-25-32. (Russian).
6. Shishko VI, Petrulevich YY. Gastrojezofagealnaja refljuksnaja bolezn: klassifikacija, klinika, diagnostika, principy lechenija (obzor literatury, chast 2) [Gastroesophageal reflux disease: classification, clinic, diagnosis, principles of treatment (literature review, part 2)]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2015;50(2):15-23. (Russian).
7. Savarino E, Bredenoord A, Fox M, Pandolfino J, Roman S, Gyawali C. Expert consensus document: Advances in the physiological assessment and diagnosis of GERD. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(11):665-676. doi: 10.1038/nrgastro.2017.130.
8. Shtabinskaya TT, Basinsky VA, Lyalikov SA. Angiogenez v adenokarcinome tolstoj kishki [Colon Adenocarcinoma Angiogenesis]. Grodno: GrGMU; 2018. 132 p. (Russian).
9. Grzhibovskij AM. Analiz treh i bolee nezavisimyh grupp kolichestvennyh dannyh [Analysis of three or more independent groups of quantitative data]. *Jekologija cheloveka* [Human ecology]. 2008;(3):50-58. (Russian).
10. Jovov B, Que J, Tobey NA, Djukic Z, Hogan BL, Orlando RC. Role of E-cadherin in the Pathogenesis of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(6):1039-1047. doi: 10.1038/ajg.2011.102.
11. Jing S, Wang Y, Kuroda M, Su J, Sun G, Liu Q, Cheng Y, Yang C. HIF-1 $\alpha$  contributes to hypoxia-induced invasion and metastasis of esophageal carcinoma via inhibiting E-cadherin and promoting MMP-2 expression. *Acta Med Okayama*. 2012;66(5):399-407. doi: 10.18926/AMO/48964.
12. Jing S, Wang Y, Chen L, Sang M, Zheng M, Sun G, Liu Q, Cheng Y, Yang C. Hypoxia suppresses E-cadherin and enhances matrix metalloproteinase-2 expression favoring esophageal carcinoma migration and invasion via hypoxia inducible factor-1 alpha activation. *Dis Esophagus*. 2013;26(1):75-83. doi: 10.1111/j.1442-2050.2011.01321.x.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

### Сведения об авторах:

Шелкович Юлия Яновна; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: [lazarilin@mail.ru](mailto:lazarilin@mail.ru), ORCID: 0000-0001-5942-3778

Шишко Виталий Иосифович, к.м.н., доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: [vshyshko@mail.ru](mailto:vshyshko@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8244-2747

Басинский Виктор Анатольевич, д.м.н., профессор; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: [basinsk@gmail.com](mailto:basinsk@gmail.com), ORCID: 0000-0001-9441-1342

Штабинская Татьяна Тадеушевна, к.м.н., доцент; Гродненский государственный медицинский университет; e-mail: [shtabik@list.ru](mailto:shtabik@list.ru), ORCID: 0000-0001-9631-5952

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

### Information about authors:

Shaukovich Yuliya; Grodno State Medical University; e-mail: [lazarilin@mail.ru](mailto:lazarilin@mail.ru), ORCID: 0000-0001-5942-3778

Shyshko Vitali, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: [vshyshko@mail.ru](mailto:vshyshko@mail.ru), ORCID: 0000-0002-8244-2747

Basinsky Viktor, PhD, MD (Medicine), Professor; Grodno State Medical University; e-mail: [basinsk@gmail.com](mailto:basinsk@gmail.com), ORCID: 0000-0001-9441-1342

Shtabinskaya Tatsiana, PhD (Medicine), Associate Professor; Grodno State Medical University; e-mail: [shtabik@list.ru](mailto:shtabik@list.ru), ORCID: 0000-0001-9631-5952

Поступила: 31.10.2019

Принята к печати: 13.11.2019

Received: 31.10.2019

Accepted: 13.11.2019