

https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59
УДК 616.33-002-018.25-07/-08 + 616.33-006.6-018.25-07/-08



Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите, ассоциированном с раком желудка

А.В. Кононов¹, В.А. Рубцов¹, Е.В. Демидова², М.Н. Парыгина^{1*}, А.Г. Шиманская¹, С.И. Мозговой¹, Е.Г. Поморгайло¹, М.В. Маркелова¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Омск, Российская Федерация

² АО «Вектор-Бест», Новосибирская область, р. п. Кольцово, Российская Федерация

Цель: оценка статуса микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка для определения возможности ее использования как предиктивного маркера канцерогенеза.

Материал и методы. В исследование включено две группы биоптатов слизистой оболочки желудка: группа 1 — 155 фрагментов слизистой оболочки дистантной зоны опухолевого роста, полученных из желудков, резецированных по поводу злокачественного новообразования; группа 2 — 100 фрагментов с признаками хронического гастрита, взятых у пациентов с диспептическими жалобами. Гастробиоптаты исследовали гистологическим, иммуногистохимическим методами с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, разведение 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению). MSI исследовали методом мультиплексной ПЦР с получением ДНК-фрагментов микросателлитов (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) из парафиновых срезов и их анализа методом капиллярного электрофореза. Полученные данные обработаны с применением пакета Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), представлены с использованием методов описательной, аналитической статистики.

Результаты. При иммуногистохимическом исследовании во фрагментах слизистой оболочки желудка группы 1 выявлено 8 микросателлит-нестабильных случаев, в группе 2 — 0 случаев (отличия статистически значимы, $p = 0,024$). Все исследованные образцы ткани желудка расценили как микросателлит-стабильные по результатам ПЦР.

Выводы. Обнаружение MMR-дефицита в слизистой оболочке желудка дистантной зоны опухолевого роста и его отсутствие в морфологически сопоставимых фрагментах, полученных от пациентов с хроническим гастритом, может рассматриваться как подтверждение гипотезы о нарушениях в системе MMR как о раннем событии в канцерогенезе. Это, в свою очередь, может указывать на наличие потенциала исследования MMR-статуса как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, хронический гастрит, предраковые изменения, кишечная метаплазия, атрофия, рак желудка, канцерпревенция

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда «Микросателлитная нестабильность в слизистой оболочке желудка при ранних и выраженных предраковых изменениях как молекулярно-генетическая основа персонифицированной оценки риска развития рака желудка», № 23-25-10036 от 20.04.2023, соглашение с Министерством промышленности и научно-технического развития Омской области № 33-с от 19.06.2023.

Для цитирования: Кононов А.В., Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В. Микросателлитная нестабильность при хроническом гастрите, ассоциированном с раком желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2025;35(4):48–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59>

Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer

Alexei V. Kononov¹, Vyacheslav A. Rubtsov¹, Elizaveta V. Demidova², Maria N. Parygina^{1*}, Anna G. Shimanskaya¹, Sergei I. Mozgovoï¹, Elena G. Pomorgailo¹, Marina V. Markelova¹

¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

² Vector-Best, Novosibirsk Region, Koltsovo, Russian Federation

Aim: to assess the microsatellite instability status in gastric mucosa to determine the possibility of its use as a predictive marker of carcinogenesis.

Material and methods. The study included two groups of gastric mucosa specimens: Group 1 — 155 mucosa fragments of the distant tumor growth zone obtained from stomachs resected for malignant neoplasms; Group 2 — 100 fragments with chronic gastritis taken from patients with dyspeptic complaints. Gastrobiopsy specimens were examined histologically, immunohistochemically using mouse monoclonal antibodies (Diagnostic BioSystems, USA) to the MMR system proteins: MLH-1 (clone G168-15, dilution 1:50), MSH2 (clone DBM15.82, dilution 1:100), MSH6 (clone 44, dilution 1:50), PMS2 (clone A16-4, ready to use). MSI was studied with multiplex PCR evaluation of DNA microsatellites (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) from paraffin sections, their analysis with capillary electrophoresis. The obtained data were processed with the Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA), presented using descriptive, analytical statistics.

Results. Immunohistochemical examination revealed 8 microsatellite-unstable cases in gastric mucosa specimens of Group 1 and 0 cases in Group 2 (statistically significant differences, $p = 0.024$). All studied gastric tissue samples were assessed as microsatellite-stable based on PCR results.

Conclusion. Detection of MMR deficiency in gastric mucosa of the distant tumor growth zone and its absence in morphologically comparable specimens obtained from patients with chronic gastritis may be considered as confirmation of the hypothesis of disturbances in the MMR system as an early event in carcinogenesis. This, in turn, may indicate the potential for studying MMR status as a component of a decision support system for assessing the risk of developing microsatellite-associated gastric cancer.

Keywords: microsatellite instability, chronic gastritis, precancerous lesions, intestinal metaplasia, atrophy, gastric cancer, cancer prediction

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the study was carried out with the financial support of a grant from the Russian Science Foundation “Microsatellite instability in the gastric mucosa during early and pronounced precancerous changes as a molecular genetic basis for personalized assessment of the risk of developing stomach cancer”, registration No. 23-25-10036; the agreement with the Ministry of Industry and Scientific and Technical Development of the Omsk Region No. 33-s dated 19.06.2023.

For citation: Kononov A.V., Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V. Microsatellite Instability in Chronic Gastritis Associated with Gastric Cancer. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2025;35(4):48–59. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2025-35-4-48-59>

Микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) является следствием абсолютного дефицита или дефекта функции генов системы восстановления несоответствий ДНК (mismatch repair, MMR): *MSH2*, *MSH3*, *MSH5*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS1 (MLH2)*, *MLH3* и/или *PMS2 (MLH4)* [1, 2]. Продукты одноименных генов, белки системы MMR, объединяются попарно для детекции и устранения ошибок в структуре ДНК, появившихся в ходе репликации в tandemных стереотипных повторах групп нуклеотидов: микросателлитах и сводящихся к формированию избыточных цепочек неспаренных нуклеотидов [2, 3]. Дефект системы MMR приводит к накоплению в микросателлитах мутаций, что ведет к состоянию генетической нестабильности — гипермутабельности, или MSI [1–4]. Наиболее широко используемыми методами детекции MSI являются иммуногистохимическое (ИГХ) исследование и проведение полимеразной цепной реакции (ПЦР), результаты которых могут различаться, что связано с гетерогенностью ИГХ окрашивания в пределах одной опухоли, вероятностью ложноположительных реакций вследствие дефектов преаналитического этапа ИГХ исследований, миссенс-мутациями в *MLH1* или *MSH6* генах, приводящими к наличию транслируемых белков с нормальной аффинностью к антителам, но не функционирующих,

и трудностью интерпретации экспрессии *MSH6*, связанной с очаговой потерей экспрессии и слабым окрашиванием в опухолевых клетках.

Наиболее часто нарушение функционирования одного или нескольких генов системы MMR из-за спорадических или наследственных мутаций, приводящее к дефициту MMR (dMMR), происходит в опухолях [2, 5, 6]. MSI определяется в большом количестве опухолей, в том числе в некоторых образцах рака желудка [5–7]. В ходе развития и прогрессирования рака желудка возникает множество генетических нарушений, что приводит к его высокому молекулярному разнообразию [7]. Существует целый ряд классификаций, основанных на молекулярном профиле опухолей желудка, среди которых наиболее известными являются классификации Азиатской группы по изучению рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) и группы «Атлас генома рака» (the Cancer Genome Atlas, TCGA) [8, 9]. Интересно, что, несмотря на их различия, в обеих классификациях выделяют отдельную категорию — рак желудка с MSI. Выделен он и в первой российской молекулярной классификации рака желудка [10]. Такое решение не случайно и определяется возможностью использования таргетной терапии для микросателлит-нестабильных опухолей [2, 11].

По данным различных работ, на рак желудка с MSI приходится от 8 до 25 % наблюдений

в зависимости от исследуемой когорты пациентов и методов детекции генетических изменений [7, 8]. Наряду с молекулярным фенотипом они объединены рядом общих черт: чаще ассоциированы с пожилым возрастом (≥ 65 лет), женским полом, локализацией опухоли в средней или нижней трети тела желудка. Наличие MSI не имеет достоверных фенотипических проявлений, хотя часть исследователей сообщает, что наиболее часто MSI-позитивные опухоли фенотипически соответствуют муцинозной аденокарциноме, имеют выраженную инфильтрацию стромы лимфоцитами и, кроме того, характеризуются наличием выраженного полиморфизма клеток и экспрессией в них муцина 6 [7, 12, 13].

Однако в ряде работ продемонстрировано, что MSI может быть обнаружена не только при раке, но и при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка (СОЖ). По данным публикаций, уровень MSI при кишечной метаплазии варьирует от 3,2 до 63,3 %, при этом в ряде случаев определяется идентичный профиль MSI в очагах кишечной метаплазии, расположенных рядом с уже состоявшейся опухолью, и ткани опухоли [14–18]. Все приведенные исследования констатировали, что уровень MSI постепенно возрастает по мере развития предраковых изменений и их прогрессии в направлении рака желудка кишечного типа. Из этого наблюдения естественно возникает мысль: не может ли MSI быть причиной опухолевой трансформации очагов неполной кишечной метаплазии, действительно, по эпидемиологическим исследованиям часто ассоциированной с аденокарциномой, или же генетическая нестабильность может присутствовать в СОЖ и в отсутствие опухолевого роста?

Цель исследования: оценка статуса микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка для определения возможности ее использования как предиктивного маркера канцерогенеза.

Материалы и методы

Исследование проведено одномоментно методом поперечного среза. Объектами исследования явились биопсийный и операционный материал СОЖ. В группу 1 включили 155 фрагментов слизистой оболочки дистантной зоны опухолевого роста, полученных из желудков, резецированных по поводу состоявшегося злокачественного новообразования. Как дистантную зону рассматривали макроскопически неизмененную СОЖ на расстоянии $\geq 1,0$ см от визуализируемого края опухоли. Группу 2 составили 100 образцов СОЖ с разной степенью выраженности морфологических признаков хронического гастрита, взятые при фиброгастроуденоскопии у пациентов с диспептическими жалобами.

При оценке половозрастного распределения в первой группе медиана возраста пациентов (56 женщин, 99 мужчин) на момент проведения операции составила 63 года, минимальное

значение — 34 года, максимальное — 82 года. Во второй группе образцов (51 женщина, 49 мужчин) в сравнении с группой 1 возраст пациентов на момент забора биоптатов был ниже ($p = 0,001$) с возрастной медианой 58 лет, минимальным возрастом 23 года, максимальным — 81 год. При сравнении полового соотношения мужчины чаще встречались в группе 1 ($p = 0,02$).

Точки забора биоптатов СОЖ обеих групп соответствовали международному протоколу модифицированного варианта системы Маастрихт VI [19]. В исследование включали гастробиоптаты достаточного объема, содержащие не менее 10 желез. Гастробиоптаты ориентировали с применением адгезивной ориентационной подложки из ацетата целлюлозы [20]. Критерием правильной ориентировки являлись срезы, перпендикулярные поверхности слизистой оболочки и включающие желудочные валики, донные отделы желез и мышечную пластинку. Гистологическую проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике.

Были сформированы тканевые матрицы (мультиблоки) с использованием метода tissue microarray [21]. В каждый мультиблок помещали 20 фрагментов СОЖ, а также внешний контроль (фрагмент ткани микросателлит-нестабильной аденокарциномы толстой кишки), установленный в асимметричное положение, что позволяло осуществлять навигацию на срезах тканевой матрицы. С полученных мультиблоков формировали срезы толщиной 3–5 мкм.

Все образцы групп 1 и 2, окрашенные гематоксилином и эозином, исследовали гистологическим методом с определением морфологических признаков хронического гастрита на основе визуально-аналоговой шкалы модифицированной Сиднейской системы с полуколичественной (от 0 до 3) оценкой выраженности и активности воспаления, наличия атрофии, кишечной метаплазии [22].

Гистохимическое исследование с окраской альциановым голубым, диамином железа и ШИК-реакцией применяли для типирования кишечной метаплазии. Независимо от типа метаплазии окраска альциановым голубым при $pH = 2,5$ позволяла верифицировать наличие бокаловидных клеток, цитоплазма которых приобретала голубой/синий цвет за счет накопления муцинов. ШИК-позитивная щеточная каемка высоких каемчатых клеток, расположенных между бокаловидными, указывала на кишечную метаплазию I типа (полную тонкокишечную). Для II типа кишечной метаплазии (полной толстокишечной) была характерна окраска апикальных частей высоких цилиндрических клеток между бокаловидными клетками в голубой/синий цвет при применении альцианового голубого ($pH = 2,5$). Типу III (неполной толстокишечной метаплазии) соответствовало обнаружение в апикальных отделах цитоплазмы эпителиоцитов,

Таблица 1. Сводная морфологическая характеристика образцов исследуемых групп
Table 1. Summary morphological characteristics of the corresponding groups samples

Показатели <i>Features</i>	Группа 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста) <i>Group 1</i> (<i>gastric mucosa of distant tumor growth zone</i>) n = 155	Группа 2 (СОЖ с признаками хронического гастрита) <i>Group 2</i> (<i>gastric ulcer with signs of chronic gastritis</i>) n = 100	Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
Воспаление / Inflammation			
0 (нет / <i>no</i>)	3 (2 %)	11 (11 %)	$p = 0,79$
1 (слабое / <i>mild</i>)	51 (33 %)	54 (54 %)	
2 (умеренное / <i>moderate</i>)	88 (57 %)	32 (32 %)	
3 (выраженное / <i>severe</i>)	13 (8 %)	3 (3 %)	
Активность / Activity			
0 (нет / <i>no</i>)	118 (76 %)	84 (84 %)	$p = 0,38$
1 (слабая / <i>mild</i>)	33 (21 %)	16 (16 %)	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	4 (3 %)	1 (1 %)	
Атрофия / Atrophy			
0 (нет / <i>no</i>)	62 (40 %)	58 (58 %)	$p = 0,82$
1 (слабая / <i>mild</i>)	31 (20 %)	27 (27 %)	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	17 (11 %)	10 (10 %)	
3 (выраженная / <i>severe</i>)	45 (29 %)	6 (6 %)	
Кишечная метаплазия / Intestinal metaplasia			
нет / <i>no</i>	79 (51 %)	83 (83 %)	$p = 0,44$
тип I / <i>type I</i>	65 (42 %)	12 (12 %)	
тип II / <i>type II</i>	8 (5 %)	4 (4 %)	
тип III / <i>type III</i>	3 (2 %)	1 (1 %)	

расположенных между бокаловидными клетками, включений, окрашенных диаминоом железа в коричневатый цвет.

При сравнении распределения морфологических характеристик образцов исследуемых групп статистически достоверных отличий обнаружено не было (табл. 1).

ИГХ исследование проводили на парафиновых срезах всех образцов исследуемых групп с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic Bio Systems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению); система детекции PolyVuePlus HRP/DAB (Diagnostic Bio Systems, США). Депарафинирование и регидратацию, высокотемпературную демаскировку антигенов с использованием EDTA буфера (pH 8,0), инкубацию с антителами проводили в соответствии с протоколом производителя. В качестве внутреннего положительного контроля реакции использовали лимфоциты воспалительного инфильтрата.

При анализе результатов ИГХ исследования как случай с сохранной системой MMR (MMR-профицитный, pMMR) расценивали образцы с диффузной ядерной экспрессией всех четырех белков системы MMR (MLH1, PMS2, MSH2

и MSH6) в эпителиоцитах, лимфоцитах воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ. При отсутствии ИГХ экспрессии ≥ 1 белков системы MMR в ядрах эпителиоцитов и наличии окрашивания ядер лимфоцитов воспалительного инфильтрата случай рассматривали как имеющий дефект системы MMR (MMR-дефицитный, dMMR). Интенсивность окрашивания не учитывали.

Для диагностики MSI-статуса использовали метод мультиплексной ПЦР на препаратах из 5 микротомных срезов с парафиновых блоков толщиной 4 мкм с предотвращением перекрестной контаминации образцов. Исследовали 100 образцов группы 1 и 25 образцов группы 2. Выделение ДНК проводили в режиме ручной пробоподготовки с использованием набора для выделения нуклеиновых кислот «ПараМаг» с последующей мультиплексной амплификацией выделенной ДНК для получения ДНК-фрагментов микросателлитов, тестируемых при диагностике MSI (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26). Полученную смесь ампликонов анализировали методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 с полимером POP-7 и 50-сантиметровыми капиллярами.

Визуализацию полученных данных проводили с использованием программы Gene Mapper, микросателлитные маркеры визуализировали в синем

(NR-24, BAT-26) и желтом (NR-27, NR-21, BAT-25) каналах детекции. При этом нестабильность в одном и более маркерах рассматривали как наличие MSI, при отсутствии нестабильных маркеров случай расценивали как микросателлит-стабильный.

Статистическую обработку данных выполняли в Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., США), пакете Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Описательную статистику представляли в виде медианы, максимального и минимального значения (количественные данные, распределение, отличающееся от нормального) и процентного соотношения (номинальные данные). Для анализа полученных данных использовали хи-квадрат (χ^2) Пирсона, точный критерий Фишера, критерий Манна – Уитни, таблицы сопряженности.

Протокол исследования одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 4 от 24.03.2023).

Результаты

Все образцы СОЖ, включенные в группу 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста), были исследованы ИГХ-методом для оценки белков системы MMR. В большинстве случаев экспрессия всех 4 белков была сохранена, однако в 8 случаях определялась очаговая утрата экспрессии и, соответственно, дефицит системы MMR. В 5 случаях отметили выпадение в паре MSH2/MSH6, в 1 случае – утрату экспрессии в паре MLH1/PMS2, 1 случай сочетал как утрату экспрессии в паре MLH1/PMS2, так и исчезновение белка MSH6, и в 1 случае была обнаружена изолированная

утрата экспрессии белка MSH6 в очаге кишечной метаплазии (рис. 1).

В группе 1 слизистой оболочки дистантной зоны валидные результаты при проведении оценки MSI-статуса получили для 95 образцов. По результатам оценки MSI-статуса все образцы слизистой оболочки дистантной зоны вне зависимости от наличия атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии, выраженности воспалительной инфильтрации собственной пластинки были оценены как микросателлит-стабильные (рис. 2).

Была проведена оценка распределения образцов с дефицитом системы MMR в зависимости от клинико-морфологических характеристик.

В подгруппе с дефицитом MMR соотношение пациентов мужского и женского пола составило 3:1 (6 мужчин, 2 женщины), тогда как в MMR-профицитной группе – 1,7:1 (93 мужчины, 54 женщины), однако данное различие не имеет статистической достоверности ($p = 0,43$). Возраст пациентов в подгруппе образцов с дефицитом MMR был несколько выше (от 49 до 76 лет, медиана – 58 лет) в сравнении с подгруппой pMMR (минимальное значение – 34 года, максимальное – 82 года, медиана – 63 года); различия также не имеют статистической достоверности ($p = 0,65$).

Проведено сопоставление распределения в зависимости от морфологических характеристик образцов группы дистантной зоны, в рамках которого отмечено преобладание в обеих группах случаев с умеренной выраженностью воспаления, а также наличие активности в микросателлит-стабильных случаях и отсутствие – в случаях с дефицитом

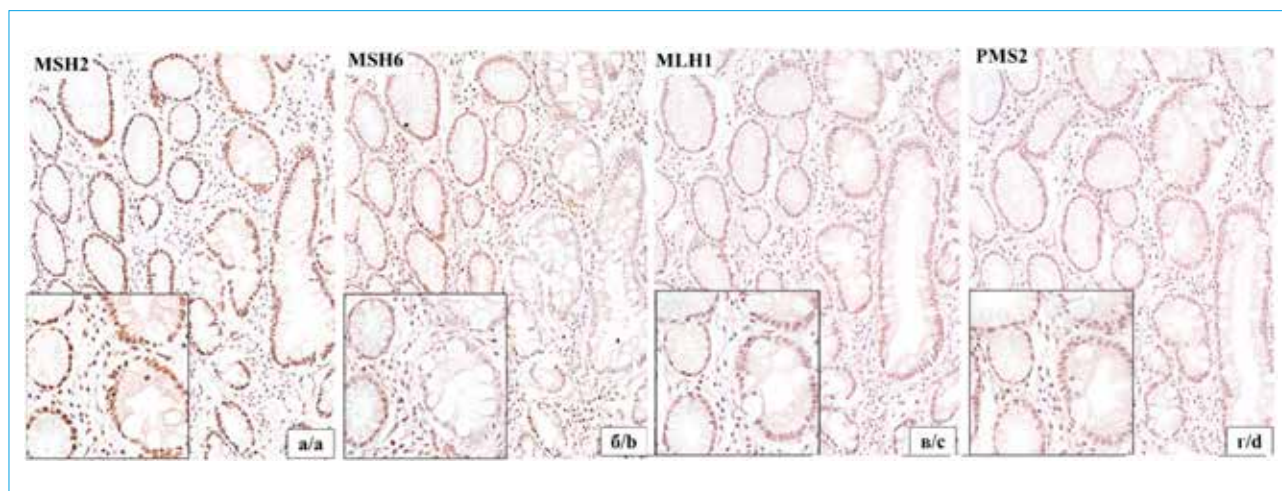


Рисунок 1. Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка (дистантная зона опухолевого роста) с очаговой утратой иммуногистохимической экспрессии белка MSH6: а – сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; б – утрата экспрессии белка MSH6 в очаге кишечной метаплазии; в – сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; г – сохранная ядерная экспрессия белка PMS2. Увеличение $\times 200$ (врезки $\times 400$)

Figure 1. A gastric antral mucosa specimen (distant tumor growth zone) with focal loss of MSH6 protein immunohistochemical expression: a – preserved nuclear expression of MSH2 protein; b – loss of MSH6 protein expression in the intestinal metaplasia focus; c – preserved nuclear expression of MLH1 protein; d – preserved nuclear expression of PMS2 protein. Magnification $\times 200$ (inserts $\times 400$)

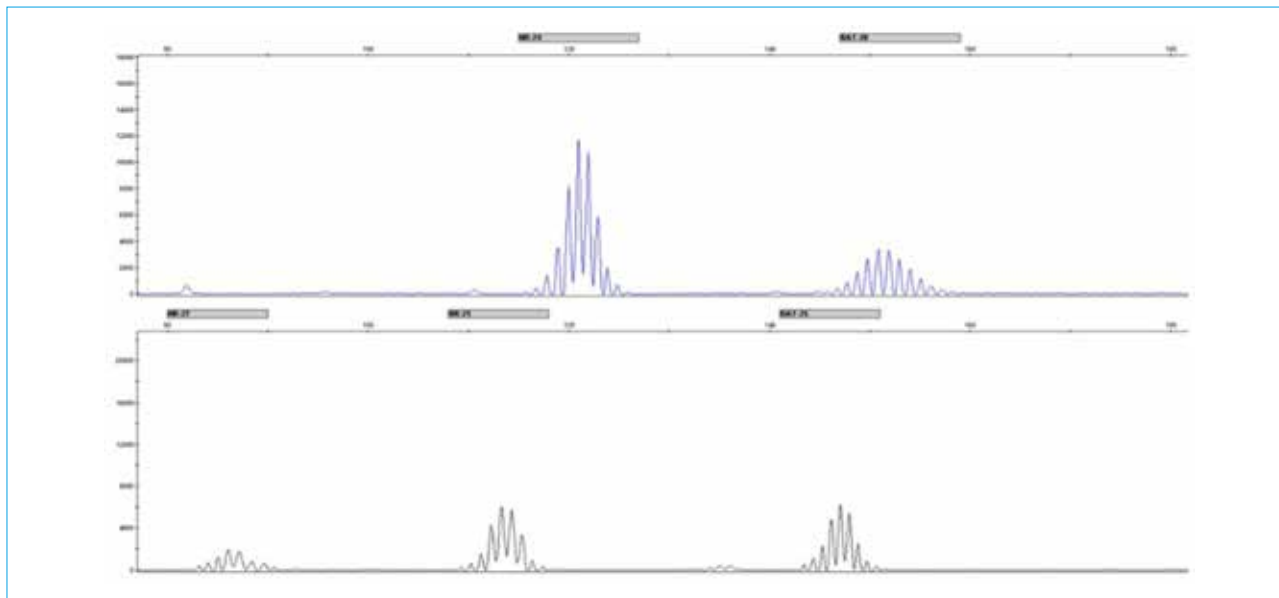


Рисунок 2. Отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS) в образце слизистой оболочки желудка дистантной зоны с наличием выраженной атрофии желез, полной (тип I) кишечной метаплазии

Figure 2. Absence of microsatellite instability (MSS) in a gastric mucosa specimen of the distant zone with the presence of severe atrophy, complete (type I) intestinal metaplasia

системы MMR; при этом разница в распределении статистически недостоверна ($p = 0,37$ и $p = 0,25$ соответственно). Интерес представляет статистически достоверно бóльшая частота встречаемости неполной кишечной метаплазии (типы II и III) в образцах с дефицитом MMR ($p = 0,012$). При этом совокупное распределение атрофии (абсолютной и относительной (метапластической)) между подгруппами демонстрирует сопоставимые значения ($p = 0,64$) (табл. 2).

При оценке ИГХ-экспрессии белков системы MMR в биоптатах СОЖ во всех 100 образцах независимо от выраженности воспалительного инфильтрата собственной пластинки, активности, наличия и выраженности абсолютной атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии при хроническом неатрофическом и атрофическом гастрите отмечена сохраняемая экспрессия белков MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, и, соответственно, профицит MMR (рис. 3).

Оценку MSI-статуса в биоптатах СОЖ при хроническом гастрите методом ПЦР провели в 25 биоптатах. Валидные результаты были получены для 23 биоптатов, два случая были исключены из дальнейших этапов исследования. По результатам проведенного анализа все случаи расценены как микросателлит-стабильные независимо от выраженности воспалительного инфильтрата собственной пластинки СОЖ, наличия и выраженности абсолютной атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии (рис. 4).

Таким образом, профицит системы MMR и отсутствие микросателлитной нестабильности

отмечены во всех исследованных случаях группы 2 биоптатов СОЖ (СОЖ с признаками хронического гастрита) независимо от выраженности морфологических проявлений хронического гастрита, в том числе наличия кишечной метаплазии.

Следующим этапом была проведена сравнительная оценка распределения статуса системы MMR в зависимости от принадлежности образца к группе 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста) и группе 2 (биоптаты СОЖ с признаками хронического гастрита). По результатам анализа были выявлены статистически значимые отличия распределения MSI в группе дистантной зоны в сравнении с группой биоптатов СОЖ, где такие случаи отсутствовали ($p = 0,024$) (табл. 3).

Обсуждение

При сопоставлении исследуемых групп по основным клинко-морфологическим характеристикам показателем, имеющим достоверные отличия, являлось только половозрастное распределение: отмечен более старший возраст и преобладание мужчин в группе дистантной зоны опухолевого роста в сравнении с группой биоптатов СОЖ. Не выявлено значимых отличий при анализе наличия и градации выраженности морфологических изменений, характеризующих хронический гастрит, в том числе атрофии и/или кишечной метаплазии, в исследуемых группах.

Таким образом, можно сделать вывод, что подобранные выборки образцов групп 1 и 2

Таблица 2. Сопоставление микросателлитного статуса с морфологическими характеристиками образцов группы дистантной зоны

Table 2. Comparison of microsatellite status with morphological characteristics of the distant tumor growth zone specimens

Показатели <i>Features</i>	Микросателлит-стабильные случаи (MSS) <i>Microsatellite stable cases (MSS) n = 147</i>	Микросателлит-нестабильные случаи (MSI) <i>Microsatellite unstable cases (MSI) n = 8</i>	Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
Воспаление / <i>Inflammation</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	3 (2 %)	0	$p = 0,37$
1 (слабое / <i>mild</i>)	50 (34 %)	1 (12,5 %)	
2 (умеренное / <i>moderate</i>)	81 (55 %)	7 (87,5 %)	
3 (выраженное / <i>severe</i>)	13 (9 %)	0	
Активность / <i>Activity</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	110 (75 %)	8 (100 %)	$p = 0,25$
1 (слабая / <i>mild</i>)	33 (22 %)	0	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	4 (3 %)	0	
3 (выраженная / <i>severe</i>)	0	0	
Атрофия / <i>Atrophy</i>			
0 (нет / <i>no</i>)	60 (41 %)	2 (25 %)	$p = 0,64$
1 (слабая / <i>mild</i>)	30 (20 %)	1 (12,5 %)	
2 (умеренная / <i>moderate</i>)	16 (11 %)	1 (12,5 %)	
3 (выраженная / <i>severe</i>)	41 (28 %)	4 (50 %)	
Кишечная метаплазия / <i>Intestinal metaplasia</i>			
нет / <i>no</i>	76 (52 %)	3 (37,5 %)	$p = 0,012$
тип I / <i>type I</i>	62 (42 %)	3 (37,5 %)	
тип II / <i>type II</i>	7 (5 %)	1 (12,5 %)	
тип III / <i>type III</i>	2 (1 %)	1 (12,5 %)	

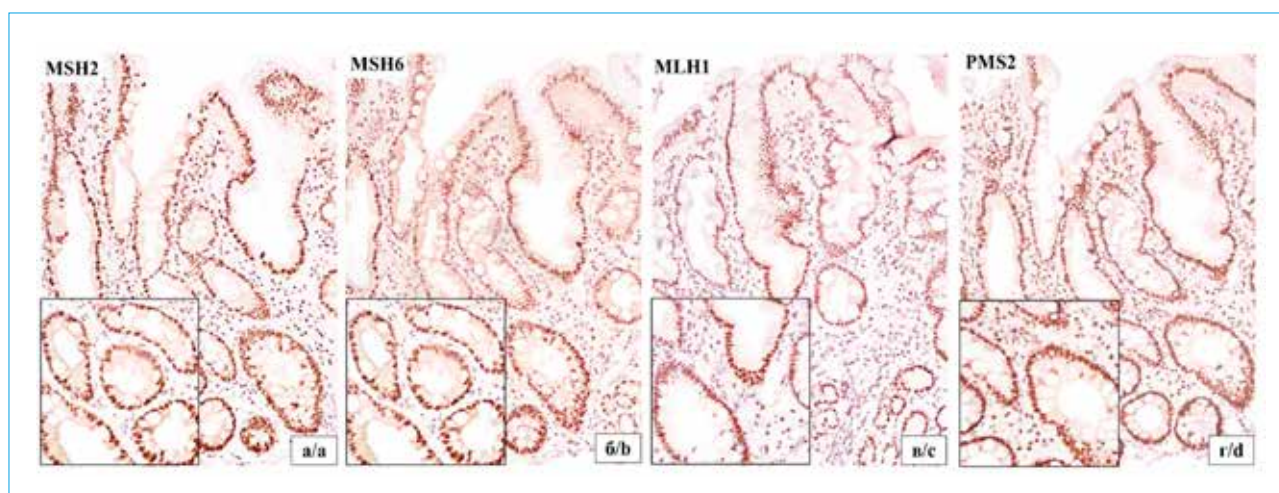


Рисунок 3. Фрагмент слизистой оболочки антрального отдела желудка с полной (тип I) кишечной метаплазией: а – сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; б – сохранная ядерная экспрессия белка MSH6; в – сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; г – сохранная ядерная экспрессия белка PMS2. Увеличение $\times 200$ (врезки $\times 400$)

Figure 3. A gastric antral mucosa specimen with complete (type I) intestinal metaplasia: a – preserved nuclear expression of MSH2 protein; b – preserved nuclear expression of MSH6 protein; c – preserved nuclear expression of MLH1 protein; d – preserved nuclear expression of PMS2 protein. Magnification $\times 200$ (inserts $\times 400$)

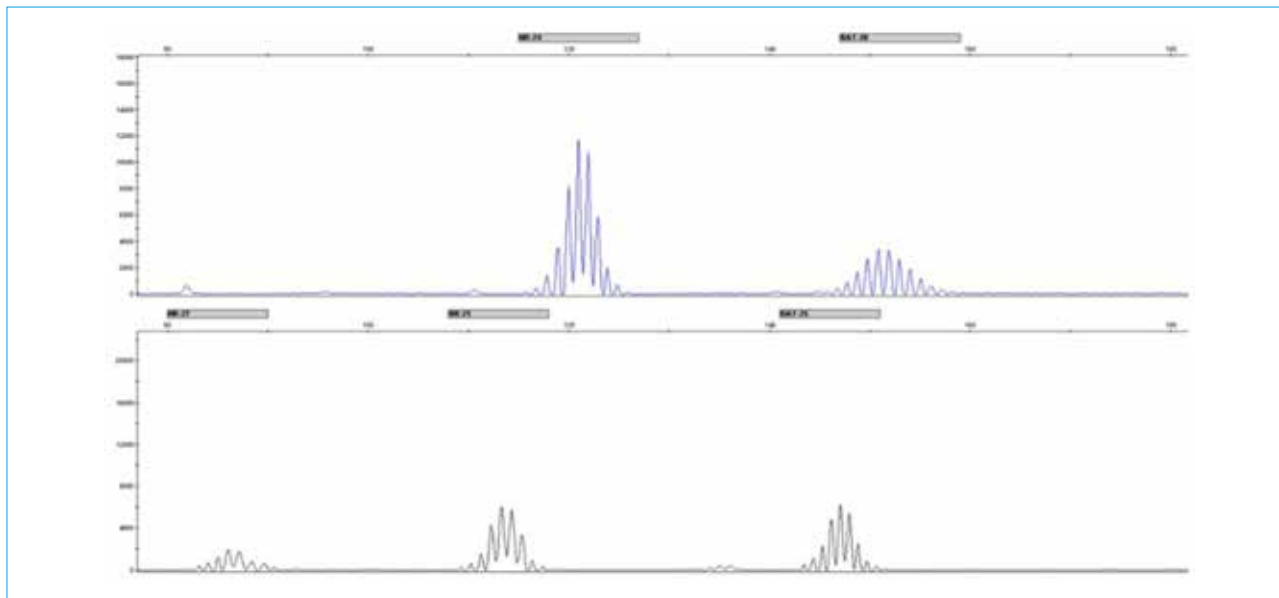


Рисунок 4. Отсутствие микросателлитной нестабильности (MSS) в биоптате слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите со слабым воспалением без признаков активности, с наличием слабой атрофии желез без кишечной метаплазии

Figure 4. Absence of microsatellite instability (MSS) in a chronic gastritis mucosa specimen with mild inflammation without activity, with the presence of mild atrophy without intestinal metaplasia

Таблица 3. Сопоставление MMR-статуса образцов дистантной зоны и биоптатов слизистой оболочки желудка при хроническом гастрите

Table 3. Comparison of MMR status of distant zone samples and chronic gastritis mucosa specimens

	Группа 1 (СОЖ дистантной зоны опухолевого роста) <i>Group 1</i> (<i>gastric mucosa of distant tumor growth zone</i>)	Группа 2 (СОЖ с признаками хронического гастрита) <i>Group 2</i> (<i>gastric ulcer with signs of chronic gastritis</i>)	Точный критерий Фишера <i>Fisher's exact test</i>
dMMR	8	0	$p = 0,024$
pMMR	147	100	

демонстрируют сопоставимые клиничко-морфологические характеристики, не позволяющие разделить их на группы высокого и низкого риска развития рака желудка на основании классических систем, основанных на оценке наличия и выраженности атрофии и кишечной метаплазии. Это, в свою очередь, позволяет утверждать, что различие в MMR-статусе связано именно с ассоциацией образцов группы дистантной зоны с аденокарциномой, что априори маркирует более высокий риск развития рака желудка.

Отсутствие в группе биоптатов СОЖ с признаками хронического гастрита случаев с MSI в некоторой степени расходится с имеющимися в публикациях указаниями на ее обнаружение в СОЖ при кишечной метаплазии в отсутствие опухолевого роста. Однако наряду с такими исследованиями существуют и публикации, указывающие

на отсутствие MSI в СОЖ с предраковыми изменениями даже при наличии состоявшейся опухоли, что демонстрирует противоречивость и неоднозначность существующих данных [14, 15].

В образцах СОЖ дистантной зоны, где по результатам ИГХ- и ПЦР-исследования обнаружили MSI, дополнительно провели оценку ИГХ-экспрессии белков и MSI-статуса методом ПЦР в ткани опухоли. Результатом стало обнаружение в 7 из 8 образцов дефицита системы MMR и детекция MSI в 6 случаях. Все обнаруженные dMMR и MSI случаи гистологически соответствовали высоко- либо низкодифференцированной тубулярной аденокарциноме. В единственном случае, продемонстрировавшем как микросателлитную стабильность при ПЦР-исследовании, так и профицит системы MMR при ИГХ-оценке, опухоль была представлена перстневидноклеточной карциномой.

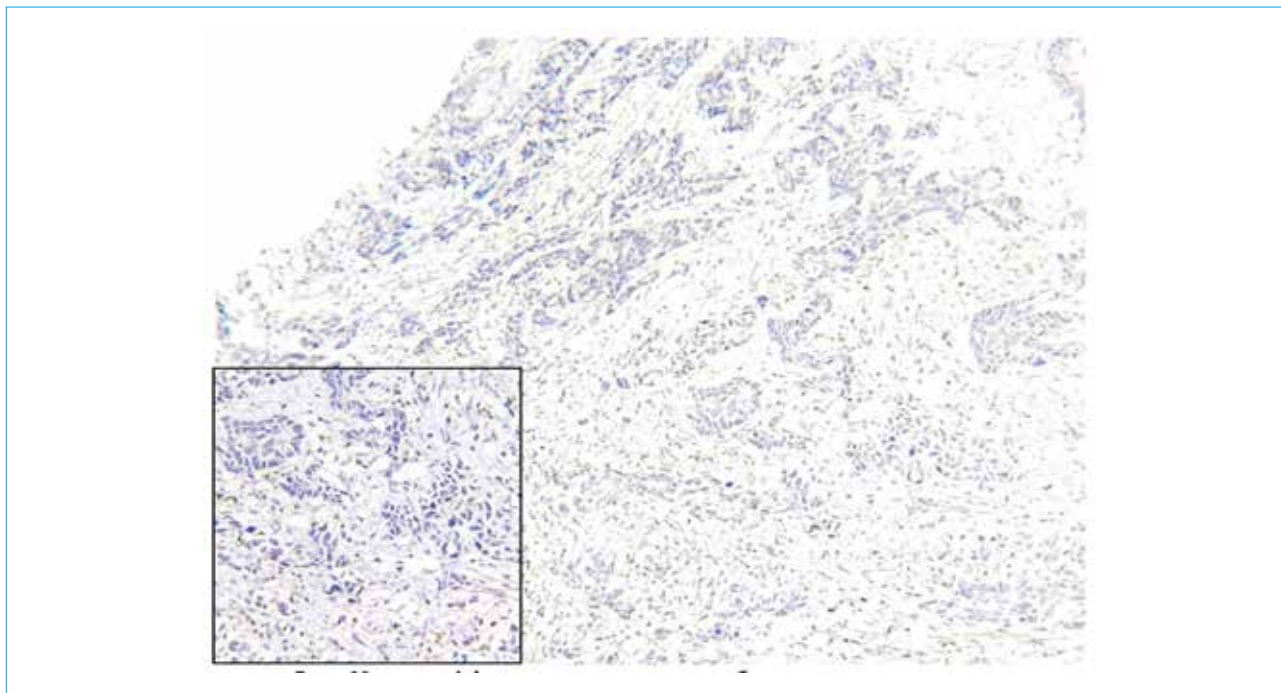


Рисунок 5. Низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома. Утрата экспрессии белка MSH6. Увеличение $\times 200$ (врезка $\times 400$). Случай, соответствующий образцу слизистой оболочки дистантной зоны с очаговой утратой экспрессии белка MSH6

Figure 5. Poorly differentiated tubular adenocarcinoma. Loss of MSH6 protein expression. Magnification $\times 200$ (inset $\times 400$). Case corresponding to distant zone gastric mucosa specimen with focal loss of MSH6 protein expression

Данный случай наличия дефицита системы MMR в СОЖ дистантной зоны при микросателлитной стабильности ткани опухоли, с учетом существующих сведений о различиях молекулярных событий, лежащих в основе развития дискогезивных карцином и рака желудка, ассоциированного с MSI, вероятно, следует интерпретировать как пример параллельного развития различных молекулярных каскадов канцерогенеза в желудке.

Второй случай, характеризующийся микросателлит-стабильным статусом при дефиците системы MMR за счет изолированного исчезновения экспрессии белка MSH6, был представлен низкодифференцированной тубулярной аденокарциномой (рис. 5).

Вероятно, отсутствие микросателлитной нестабильности по результатам ПЦР в этом и других образцах, показавших дефицит системы MMR, но микросателлитную стабильность, отчасти можно объяснить замещением их функций другими белками системы MMR и, соответственно, предотвращением формирования микросателлитных повторов. Так, в ряде публикаций отражено несоответствие MMR и MSI-статуса, связанное с мутациями в гене *MSH6*, приводящими, соответственно, к утрате ИГХ экспрессии его белка [23–25]. При этом отмечалось отсутствие микросателлитной нестабильности образцов при ПЦР исследовании, что сопоставимо с полученными нами результатами.

Распределение MMR-дефицитных случаев среди образцов СОЖ дистантной зоны достоверно отличается от результатов, полученных в группе биоптатов СОЖ с сопоставимыми морфологическими признаками хронического гастрита. Дефицит системы MMR в образцах дистантной зоны, которая в соответствии с теорией опухолевого поля ассоциирована с аденокарциномой, может рассматриваться как подтверждение гипотезы, что нарушения в системе MMR являются ранним событием в канцерогенезе и указывают на высокий риск развития рака желудка, ассоциированного с MSI.

Интерес представляет полиморфизм маркера NR-21, обнаруженный в одном образце дистантной зоны опухолевого роста с признаками хронического гастрита (наличием слабого воспаления и активности, умеренной атрофией желез с наличием полной кишечной метаплазии) (рис. 6).

Данная находка согласуется с имеющимися в сопоставимой работе данными о преимущественном обнаружении полиморфизма маркера NR-21 в образцах СОЖ при хроническом гастрите в отсутствие MSI [26]. Соответствующий данному образцу фрагмент опухоли гистологически был оценен как низкодифференцированная тубулярная аденокарцинома и также оказался микросателлит-стабильным. Оба образца при ИГХ-исследовании имели сохранную экспрессию всех 4 белков и, соответственно, расценивались как pMMR.

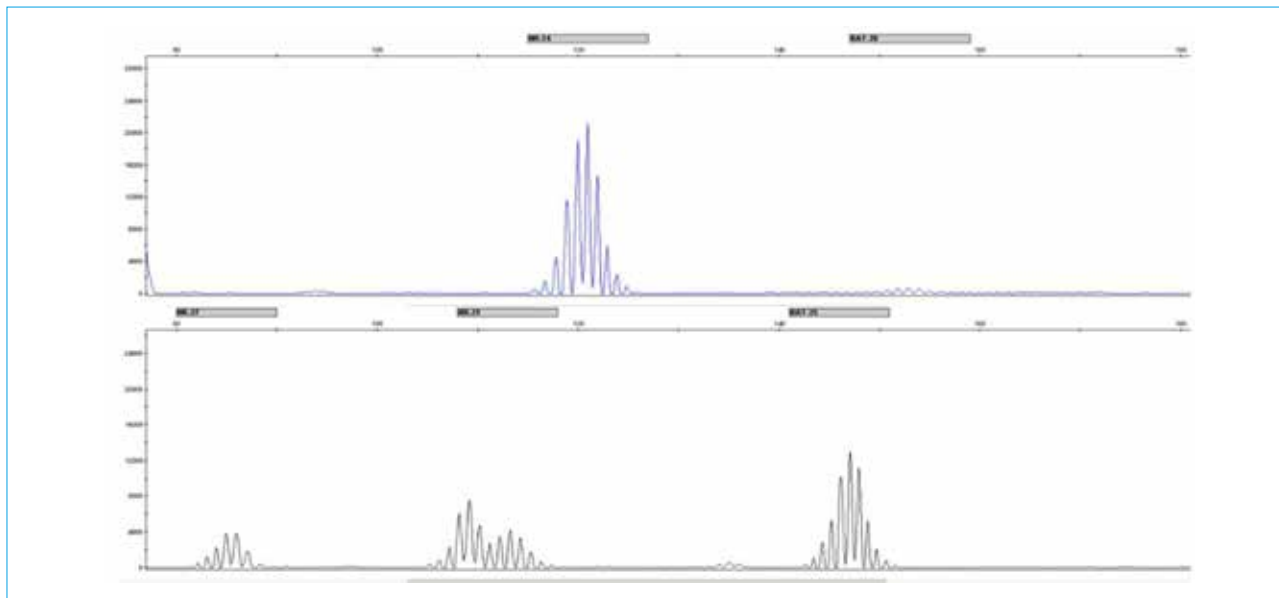


Рисунок 6. Образец дистантной зоны опухолевого роста с наличием умеренной атрофии желез, полной (тип I) кишечной метаплазии. MSS при наличии полиморфизма маркера NR-21

Figure 6. A gastric mucosa specimen of the distant tumor growth zone with moderate atrophy, complete (type I) intestinal metaplasia. MSS in the presence of NR-21 marker polymorphism

Случаи полиморфизма маркера могут графически симулировать MSI, что в части случаев при неправильной интерпретации может быть ошибочно распознано как наличие MSI и быть основой возникновения ложноположительных случаев.

Таким образом, полученные результаты позволяют предположить, что высокая точность и специфичность делают определение микросателлитного статуса методом ПЦР оптимальным выбором диагностики MSI в ткани опухоли для назначения таргетной терапии. В то же время исключена возможность использования данного метода для скрининговой оценки риска развития рака желудка на ранних, возможно, обратимых этапах каскада канцерогенеза, тогда как ИГХ-исследование позволяет выявить нарушение экспрессии белков и дефицит системы MMR уже при ранних предраковых изменениях, таких как хронический атрофический гастрит, что указывает на возможный потенциал ИГХ-оценки системы MMR как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с MSI.

Заключение

Обнаружение MMR-дефицита в слизистой оболочке желудка дистантной зоны опухолевого роста и его отсутствие в морфологически сопоставимых фрагментах слизистой оболочки желудка, полученных от пациентов с хроническим гастритом, может рассматриваться как подтверждение гипотезы о нарушениях в системе MMR как о раннем событии в канцерогенезе. Это, в свою очередь, может указывать на наличие потенциала исследования MMR-статуса как компонента системы поддержки принятия решения оценки риска развития рака желудка, ассоциированного с микросателлитной нестабильностью.

В соответствии с полученными данными оценка микросателлитной нестабильности, являющейся следствием и, в некотором смысле, вторичным событием по отношению к нарушению работы белков системы MMR, методом ПЦР демонстрирует меньший потенциал в качестве метода определения риска развития MSI-ассоциированного варианта рака желудка по сравнению с иммуногистохимической оценкой экспрессии белков системы MMR.

Литература / References

1. Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
2. Yamamoto H., Watanabe Y., Arai H., Umemoto K., Tateishi K., Sunakawa Y. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Sci.* 2024;115(6):1738–48. DOI: 10.1111/cas.16160
3. Olave M.C., Graham R.P. Mismatch repair deficiency: The what, how and why it is important. *Genes Chromosomes Cancer.* 2022;61(6):314–21. DOI: 10.1002/gcc.23015

4. *Randrian V., Evrard C., Tougeron D.* Microsatellite instability in colorectal cancers: Carcinogenesis, neo-antigens, immuno-resistance and emerging therapies. *Cancers*. 2021;13(12):3063. DOI: 10.3390/cancers13123063
5. *Le D.T., Durham J.N., Smith K.N., Wang H., Bartlett B.R., Aulakh L.K., et al.* Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409–13. DOI: 10.1126/science.aan6733
6. *Le D.T., Uram J.N., Wang H., Bartlett B.R., Kemberling H., Eyring A.D., et al.* PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
7. *The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds.* Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC, 2019.
8. *Cancer Genome Atlas Research Network.* Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
9. *Cristescu R., Lee J., Nebozhyn M., Kim K.M., Ting J.C., Wong S.S., et al.* Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med*. 2015;21(5):449–56. DOI: 10.1038/nm.3850
10. *Данилова Н.В., Чайка А.В., Хомяков В.М., Олейникова Н.А., Андреева Ю.Ю., Мальков П.Г.* Микросателлитная нестабильность в раке желудка — предиктор благоприятного прогноза. *Архив патологии*. 2022;84(6):5–15. [Danilova N.V., Chayka A.V., Khomyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Malkov P.G. Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Arkhiv Patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/patol2022840615
11. *Ajani J.A., D'Amico T.A., Bentrem D.J., Chao J., Cooke D., Corvera C., et al.* Gastric cancer, version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(2):167–92. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0008
12. *Kim J.-Y., Shin N.R., Kim A., Lee H.J., Park W.Y., Kim J.Y., et al.* Microsatellite instability status in gastric cancer: A reappraisal of its clinical significance and relationship with mucin phenotypes. *Korean J Pathol*. 2013;47(1):28–35. DOI: 10.4132/KoreanJPathol.2013.47.1.28
13. *Mathiak M., Warneke V.S., Behrens H.-M., Haag J., Böger C., Krüger S., et al.* Clinicopathologic characteristics of microsatellite instable gastric carcinomas revisited: Urgent need for standardization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2017;25(1):12–24. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000264
14. *Fang D.C., Jass J.R., Wang D.X., Zhou X.D., Luo Y.H., Young J.* Infrequent loss of heterozygosity of APC/MCC and DCC genes in gastric cancer showing DNA microsatellite instability. *J Clin Pathol*. 1999;52(7):504–8. DOI: 10.1136/jcp.52.7.504
15. *Hamamoto T., Yokozaki H., Semba S., Yasui W., Yunotani S., Miyazaki K., et al.* Altered microsatellites in incomplete-type intestinal metaplasia adjacent to primary gastric cancers. *J Clin Pathol*. 1997;50(10):841–6. DOI: 10.1136/jcp.50.10.841
16. *Kobayashi K., Okamoto T., Takayama S., Akiyama M., Ohno T., Yamada H.* Genetic instability in intestinal metaplasia is a frequent event leading to well-differentiated early adenocarcinoma of the stomach. *Eur J Cancer*. 2000;36(9):1113–9. DOI: 10.1016/s0959-8049(00)00066-6
17. *Leung W.K., Kim J.J., Kim J.G., Graham D.Y., Sepulveda A.R.* Microsatellite instability in gastric intestinal metaplasia in patients with and without gastric cancer. *Am J Pathol*. 2000;156(2):537–43. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)64758-X
18. *Garay J., Bravo J.C., Correa P., Schneider B.G.* Infrequency of microsatellite instability in complete and incomplete gastric intestinal metaplasia. *Hum Pathol*. 2004;35(1):102–6. DOI: 10.1016/j.humpath.2003.08.023
19. *Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group.* Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
20. *Парыгина М.Н., Поморгаило Е.Г., Шиманская А.Г., Панюшкин Л.В., Мозговой С.И., Кононов А.В.* Сравнительная оценка способов ориентировки биопсийного материала слизистой оболочки желудка. *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020;14(1):151–6. [Parygina M.N., Pomorgailo E.G., Shiman'skaya A.G., Panyushkin L.V., Mozgovoy S.I., Kononov A.V. A comparative assessment of technics for the orientation of gastric biopsy samples. *Journal of New Medical Technologies. eEdition* 2020;14(1):151–6. (In Russ.)]. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16588
21. *Koo M., Squires J.M., Ying D., Huang J.* Making a tissue microarray. *Methods Mol Biol*. 2019;1897:313–23. DOI: 10.1007/978-1-4939-8935-5_27
22. *Dixon M.F., Genta R.M., Yardley J.H., 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):1161–81. DOI: 10.1097/00000478-199610000-00001
23. *Puliga E., Corso S., Pietrantonio F., Giordano S.* Microsatellite instability in gastric cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021;95:102175. DOI: 10.1016/j.ctrv.2021.102175
24. *Luchini C., Bibeau F., Ligtenberg M.J.L., Singh N., Nottegar A., Bosse T., et al.* ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: A systematic review-based approach. *Ann Oncol*. 2019;30(8):1232–43. DOI: 10.1093/annonc/mdz116
25. *van der Werf't Lam A.S., Terlouw D., Tops C.M., van Kan M.S., van Hest L.P., Gille H.J.P., et al.* Discordant staining patterns and microsatellite results in tumors of MSH6 pathogenic variant carriers. *Mod Pathol*. 2023;36(9):100240. DOI: 10.1016/j.modpat.2023.100240
26. *Najjar Sadeghi R., Sahba N., Vahedi M., Reza Mohebbi S., Reza Zali M.* Association of intron and exon polymorphisms of p53 gene in Iranian patients with gastritis. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2013;6 (Suppl 1): S45–51.

Сведения об авторах

Кононов Алексей Владимирович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
 Контактная информация: ogmapath@mail.ru;
 644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Information about the authors

Alexei V. Kononov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
 Contact information: ogmapath@mail.ru;
 644099, Omsk, Lenina str., 12.
 ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8607-7831>

Рубцов Вячеслав Александрович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: rubtsov.omgmu@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>

Демидова Елизавета Вячеславовна — кандидат биологических наук, младший научный сотрудник, лаборатория ПЦР, АО «Вектор-Бест».
Контактная информация: DemidovaE@vector-best.ru;
630117, г. Новосибирск-117, а/я 492.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9957-5889>

Парыгина Мария Николаевна* — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: mariyakern@gmail.com;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>

Шиманская Анна Геннадьевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: shimanskaya.anna@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Мозговой Сергей Игоревич — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: simozgovoy@yandex.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Поморгайло Елена Геннадьевна — доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: elenapom@bk.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>

Маркелова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Контактная информация: marina.markelova@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования: Кононов А.В.
Сбор и обработка материалов: Рубцов В.А., Демидова Е.В., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Маркелова М.В.
Статистическая обработка: Рубцов В.А., Мозговой С.И.
Написание текста: Рубцов В.А., Парыгина М.Н.
Редактирование: Демидова Е.В., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г.
Проверка верстки и ее согласование с авторским коллективом: Парыгина М.Н.

Vyacheslav A. Rubtsov — Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: rubtsov.omgmu@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-3629>

Elizaveta V. Demidova — Cand. Sci. (Biol.), Junior Researcher, PCR Laboratory, Vector-Best.
Contact information: DemidovaE@vector-best.ru;
630117, Novosibirsk-117, P.O. Box 492.
ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-9957-5889>

Maria N. Parygina* — Cand. Sci. (Med.), Teaching Assistant at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: mariyakern@gmail.com;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8006-3260>

Anna G. Shimanskaya — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: shimanskaya.anna@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0949-8709>

Sergei I. Mozgovoi — Dr. Sci. (Med.), Docent, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: simozgovoy@yandex.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7200-7082>

Elena G. Pomorgailo — Dr. Sci. (Biol.), Docent, Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: elenapom@bk.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9857-1674>

Marina V. Markelova — Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.
Contact information: marina.markelova@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-4153>

Authors' contributions

Concept and design of the study: Kononov A.V.
Collection and processing of the material: Rubtsov V.A., Demidova E.V., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Markelova M.V.
Statistical processing: Rubtsov V.A., Mozgovoi S.I.
Writing of the text: Rubtsov V.A., Parygina M.N.
Editing: Demidova E.V., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G.
Proof checking and approval with authors: Parygina M.N.

Поступила: 29.11.2024 Принята: 25.01.2025 Опубликовано: 29.08.2025
Submitted: 29.11.2024 Accepted: 25.01.2025 Published: 29.08.2025

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author