

<https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63>
УДК 616.33-006.6-036.3



Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка

А.В. Кононов, В.А. Рубцов, М.Н. Парыгина*, А.Г. Шиманская, С.И. Мозговой, Е.Г. Поморгайло, М.В. Маркелова, Ю.А. Федотова

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

Цель: оценка возможности использования статуса белков системы mismatch repair (MMR), микросателлитной нестабильности при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка в дифференциальной диагностике дисплазии, определении риска развития рака желудка.

Материал и методы. В исследование включены биоптаты слизистой оболочки желудка 75 пациентов, у 25 из которых диагностирована дисплазия слизистой оболочки желудка высокой степени, у 25 — дисплазия низкой степени, у 25 — неопределенная дисплазия. 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, США), представлены с использованием методов описательной, аналитической статистики. Для визуализации библиометрического анализа использовали VOSviewer (1.6.20).

Результаты. При иммуногистохимической оценке экспрессии белков системы mismatch repair в биоптатах слизистой оболочки желудка MMR-дефицитные случаи обнаружены при дисплазии низкой (2,8 %) и высокой (2,8 %) степени. Во всех случаях неопределенной дисплазии сохранялся профицит системы MMR. При оценке методом ПЦР обнаружено три MSI-позитивных случая (6,5 %), из которых два соответствовали дисплазии низкой степени, один — высокой степени. Все выявленные случаи также расценены иммуногистохимически как MSI-позитивные.

Выводы. Определение статуса микросателлитной нестабильности может быть использовано как вспомогательное исследование в рамках панели биомаркеров, направленной на поддержку принятия решения врачом-патологоанатомом в альтернативе «неопределенная дисплазия эпителия» или «определенно дисплазия — облигатный предрак».

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

Конфликт интересов: 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 персонализированной 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., Парыгина М.Н., Шиманская А.Г., Мозговой С.И., Поморгайло Е.Г., Маркелова М.В., Федотова Ю.А. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2024;34(4):50–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63>

Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk

Alexei V. Kononov, Vyacheslav A. Rubtsov, Maria N. Parygina*, Anna G. Shimanskaya, Sergei I. Mozgovoi, Elena G. Pomorgailo, Marina V. Markelova, Yulia A. Fedotova
Omsk State Medical University, Omsk, Russian Federation

Aim: to evaluate the possibility of the MMR-system status, microsatellite instability (MSI) usage in the differential diagnosis of gastric mucosa dysplasia, determination of the gastric adenocarcinoma development risk.

Material and methods. The study included gastric mucosa specimens of 75 patients: 25 with high-grade dysplasia, 25 with low-grade dysplasia, 25 were indefinite for dysplasia. 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, USA), presented using descriptive, analytical statistics. VOSviewer (1.6.20) was used to visualize the bibliometric analysis.

Results. MMR-deficient cases were found in low (2.8 %) and high-grade (2.8 %) dysplasia with the immunohistochemical evaluation of MMR-system proteins in gastric mucosa specimens. In all indefinite for dysplasia cases MMR-system proteins remained unaffected. Three MSI-positive cases (6.5 %) were detected by PCR with two low-grade dysplasia, one high-grade dysplasia cases. All identified cases were also immunohistochemically MSI-positive. Conclusion. Determination of MSI can be used as an auxiliary study within a panel of biomarkers aimed to support the decision-making of a pathologist in the alternative of “indefinite for dysplasia” or “definite dysplasia — obligate precancer”.

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

Conflict of interest: 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., Parygina M.N., Shimanskaya A.G., Mozgovoi S.I., Pomorgailo E.G., Markelova M.V., Fedotova Yu.A. Gastric Precancerous Lesions: From Progenitor Cell and Microsatellite Instability to Clinical Interpretation of Gastric Cancer Risk. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2024;34(4):50–63. <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63>

Распространено мнение, что в последние 20 лет в отношении рака желудка достигнуты столь значительные успехи, что он отступил. Однако, несмотря на пристальное внимание к этой нозологической единице, рак желудка продолжает занимать шестое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России и входит в десятку наиболее распространенных злокачественных опухолей в мире [1]. Уровень смертности от рака этой локализации остается драматически высоким: порядка 43 % пациентов погибает в течение года от момента установления диагноза и лишь 30 % преодолевает пятилетний барьер выживания [1–3]. Причиной является высокий уровень несвоевременной диагностики: по данным МНИОИ им. П.А. Герцена, в 2021 г. среднероссийский показатель выявления опухоли на III–IV стадиях составил 60,7 % случаев [1, 2].

Микросателлитная нестабильность (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*) [4]. Роль MSI впервые была

выделена при изучении молекулярного патогенеза наследственного неполипозного рака толстой кишки [5]. Работа системы MMR заключается в том, чтобы обеспечивать устранение ошибок в структуре ДНК, появившихся в ходе репликации в tandemных стереотипных повторах групп нуклеотидов — микросателлитах и сводящихся к формированию избыточных цепочек неспаренных нуклеотидов [4, 6]. Белки системы MMR, кодируемые одноименными генами, объединяются в димерные комплексы, распознающие зоны дефектов и удаляющие их, тем самым обеспечивая восстановление ДНК ее дочерней цепочкой.

Обнаружение MSI в некоторых случаях рака желудка неудивительно. В отдельных работах была проведена ассоциация инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) с aberrантным метилированием ДНК генов белков системы MMR, что, вероятно, связано со способностью бактерий к aberrантному метилированию ДНК клеток хозяина [7]. Дефекты системы MMR неминуемо приводят к накоплению генетических aberrаций, в том числе в кодирующих регионах генома, а следовательно, ведут к появлению мутаций онкогенов, генов-онкосупрессоров

и генов, ответственных за клеточный цикл и реализацию апоптоза. Более того, иногда MSI становится вторичным событием канцерогенеза. Так, например, мутантный белок p53 — продукт одноименного гена, «стража генома» — способен воздействовать на систему MMR и провоцировать нарушение ее работы. В пользу этой теории свидетельствует обнаружение корреляций между некоторыми полиморфизмами гена p53 и статусом MSI [8–10].

Есть предположение, что MSI может быть обнаружена не только при раке, но и при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка (СОЖ). Из этого наблюдения естественно возникает мысль: не может ли она быть причиной опухолевой трансформации очагов неполной кишечной метаплазии, действительно, по эпидемиологическим исследованиям часто ассоциированной с аденокарциномой?

Цель исследования: оценка возможности использования статуса белков системы MMR (микросателлитной нестабильности) при предраковых изменениях слизистой оболочки желудка в дифференциальной диагностике дисплазии и определении риска развития рака желудка.

Материал и методы

В исследование включили биоптаты СОЖ 75 пациентов (41 женщина, 34 мужчины), у 25 из которых была диагностирована дисплазия СОЖ высокой степени, у 25 — дисплазия низкой степени, у 25 — неопределенная дисплазия. Критериями исключения являлись недостаточный объем диагностически значимого материала в парафиновом блоке, выраженные искусственные изменения и фрагментация фрагментов СОЖ. Возраст пациентов на момент забора биоптатов составлял от 28 до 87 лет (медиана — 66 лет). Локализация зоны забора биопсийного материала в 56 случаях соответствовала антральному отделу, в 19 случаях — телу желудка.

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 04 от 24.03.2023).

Диагностика дисплазии низкой, высокой степени, неопределенной дисплазии проводилась в соответствии с гистологическими критериями дифференциальной диагностики, указанными в таблице.

При дисплазии высокой степени 23 случая соответствовали аденоме кишечного типа, 1 случай оценен как аденома фовеолярного типа, 1 — как аденома пилорических желез.

Из образцов с дисплазией низкой степени 16 соответствовали аденоме кишечного типа, 4 случая оценены как аденома фовеолярного типа, 4 — как аденома пилорических желез, 1 случай соответствовал зубчатому фенотипу.

Дисплазия была квалифицирована как неопределенная при отсутствии гистологических признаков, необходимых для надежного отличия диспластических фенотипов от реактивных или регенеративных

изменений в СОЖ, в биоптатах небольшого размера и/или при высокой степени воспаления. В 13 образцах, соответствующих неопределенной дисплазии, была обнаружена кишечная метаплазия: полная (тип I) — в 9 случаях, неполная (тип II, III) — в 4 случаях. В 5 образцах было отмечено наличие гиперпролиферативной кишечной метаплазии. *H. pylori*-колонизация была обнаружена в 7 из 25 случаев. В 5 случаях воспаление было оценено как слабое, в 14 — как умеренное, в 6 — обнаружена выраженная воспалительная инфильтрация СОЖ. Активность воспаления отсутствовала в 8 случаях, слабая активность была отмечена в 12 случаях, умеренная — в 4, выраженная — в 1 случае.

Гистологическую проводку материала, заливку в парафин, приготовление парафиновых срезов и окраску гематоксилином и эозином проводили по общепринятой методике. Выраженность воспаления и атрофии в биоптатах СОЖ оценивали при помощи визуально-аналоговых шкал российского пересмотра Международной классификации хронического гастрита «OLGA-system» [12]. Гистохимическое типирование кишечной метаплазии проводили за счет комбинированной гистохимической методики окраски щеточной каемки, гистохимического типирования муцинов (альциановый синий, реактив Шиффа/ШИК-реакция, диамин железа) [13].

Иммуногистохимические реакции проводили на парафиновых срезах с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems, США) к белкам системы MMR: MLH1 (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). Использовали систему детекции PolyVue Plus HRP/DAB (Diagnostic BioSystems, США). Депарафинирование и регидратацию, высокотемпературную демаскировку антигенов с использованием EDTA буфера (pH 8,0), инкубацию с антителами проводили в соответствии с протоколом производителя. Лимфоциты воспалительного инфильтрата, а также клетки стромы использовали в качестве внутреннего положительного контроля.

При анализе результатов иммуногистохимического исследования как случай с сохранной системой MMR (MMR-профицитный, pMMR) расценивали образцы с наличием ядерной экспрессии всех четырех белков MMR (MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6) в эпителиоцитах, лимфоцитах воспалительного инфильтрата СОЖ. При отсутствии иммуногистохимической экспрессии одного или более белков MMR в ядрах эпителиоцитов и наличии окрашивания в лимфоцитах воспалительного инфильтрата, стромальных клетках слизистой оболочки случай рассматривался как имеющий нарушение системы MMR (MMR-дефицитный, dMMR). Интенсивность окрашивания ядер клеток не учитывали.

Диагностику MSI проводили методом мультиплексной ПЦР в лаборатории ПЦР АО «Вектор-Бест»

Таблица. Гистопатология дифференциальной диагностики неоплазии/дисплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]

Table. Histopathology of differential diagnosis of neoplasia/dysplasia of the columnar epithelium of the digestive tract mucosa [11]

Признак <i>Feature</i>	Категория неоплазии / Neoplasia category			
	Неопределенная неоплазия Indefinite neoplasia		Неоплазия низкой степени <i>Low grade neoplasia</i>	Неоплазия высокой степени <i>High grade neoplasia</i>
	Атипическая фовеолярная гиперплазия <i>Atypical foveal hyperplasia</i>	Гиперпролиферативная кишечная метаплазия/атрофия <i>Hyperproliferative intestinal metaplasia/atrophy</i>		
1. Гистоархитектоника <i>Histoarchitecture</i>	Ямки увеличены, расширены, складывается впечатление об увеличении их числа; железы не изменены <i>Pits enlarged, widened, impression of an increase in their number; glands are not changed</i>	Очаговое или тотальное замещение кишечным эпителием <i>Focal or total replacement by intestinal epithelium</i>	Железы округлой формы, встречаются овальные, неправильных очертаний, группируются в отчетливые фокусы, отличающиеся от окружающей слизистой оболочки <i>The glands are round in shape, sometimes oval, irregular in shape, grouped into distinct foci that differ from the surrounding mucosa</i>	Плотное расположение желез «спина к спине», ложные и истинные сосочки, встречаются лишь единичные неизменные железы <i>Dense arrangement of glands "back to back", false and true papillae, only a few unchanged glands are found</i>
2. Локализация атипичных клеток <i>Localization of atypical cells</i>	Фовеолярная зона <i>Foveal zone</i>	Только глубокие отделы желез <i>Only the deep parts of the glands</i>	Фовеолярная зона, поверхностные и глубокие отделы желез <i>Foveal zone, superficial and deep glands</i>	Фовеолярная зона, поверхностные и глубокие отделы желез <i>Foveal zone, superficial and deep glands</i>
3. Зона расположения дифференцированных клеток <i>Zone of location of differentiated cells</i>	Внизу желез и на вершине валиков <i>Below the glands and at the top of the ridges</i>	Только на вершине валиков <i>Only at the top of the rollers</i>	Может быть представлена в поверхностных отделах слизистой оболочки <i>May be present in the superficial parts of the mucous membrane</i>	Обычно отсутствует <i>Usually absent</i>
4. Форма и размеры клеток <i>Shape and size of cells</i>	Любая <i>Any type</i>	Удлиненная <i>Elongated</i>	Удлиненная <i>Elongated</i>	Полиморфная <i>Polymorphic</i>
5. Секреция слизи <i>Mucus secretion</i>	Сохранена <i>Retained</i>	Сохранена <i>Retained</i>	Снижена, но присутствует <i>Reduced but present</i>	Обычно отсутствует <i>Usually absent</i>
6. Размеры ядра <i>Size of the nucleus</i>	Умеренно увеличены, встречаются крупные <i>Moderately enlarged, large ones occur</i>	Умеренно увеличены, встречаются крупные <i>Moderately enlarged, large ones occur</i>	Умеренно увеличены, встречаются крупные <i>Moderately enlarged, large ones occur</i>	Выраженное увеличение <i>Marked increase</i>

Окончания таблицы. Гистопатология дифференциальной диагностики неоплазии/дисплазии цилиндрического эпителия слизистой оболочки пищеварительного тракта [11]

End of table. Histopathology of differential diagnosis of neoplasia/dysplasia of the columnar epithelium of the digestive tract mucosa [11]

7. Форма ядра <i>Shape of the nucleus</i>	Округлая <i>Round</i>	Округлая <i>Round</i>	Округлая или вытянутая <i>Round or elongated</i>	Полиморфная <i>Polymorphic</i>
8. Митозы <i>Mitoses</i>	Нет <i>Absent</i>	Встречаются <i>Occur</i>	Встречаются <i>Occur</i>	Встречаются часто <i>Occur frequently</i>
9. Ядрышки <i>Nucleoli</i>	Встречаются редко, неотчетливые <i>Rarely encountered, indistinct</i>	Встречаются редко, неотчетливые <i>Rarely encountered, indistinct</i>	Встречаются редко, отчетливые, не более двух <i>Rarely encountered, distinct, no more than two</i>	Встречаются часто, бывает более двух <i>Occurs frequently, more than two can be encountered</i>
10. Полярность ядра <i>Nucleus polarity</i>	Присутствует: базальная <i>Present: basal</i>	Присутствует: базальная <i>Present: basal</i>	Как правило, присутствует: базальная <i>Typically present: basal</i>	Утрата полярности: средняя и/или апикальная часть клетки (псевдостратификация) <i>Loss of polarity: middle and/or apical part of the cell (pseudostratification)</i>
11. Ядерная мембрана <i>Nuclear membrane</i>	Регулярного строения <i>Regular structure</i>	Регулярного строения <i>Regular structure</i>	Обычно регулярного строения <i>Usually of regular structure</i>	Часто нерегулярного строения, есть зоны утолщения <i>Often irregular in structure, there are areas of thickening</i>
12. Гиперхромия ядра <i>Nuclear hyperchromia</i>	Выраженная <i>Expressed</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Умеренная <i>Moderate</i>	Выраженная или гипохромия <i>Severe or hypochromia</i>

(г. Новосибирск). Выделение ДНК проводили с использованием автоматизированного комплекса RbMag (протокол BRAF-600). После мультиплексной амплификации с получением ДНК-фрагментов микросателлитов (NR-21, NR-24, NR-27, BAT-25, BAT-26) смесь ампликонов анализировали методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 с полимером POP-7 и 50-сантиметровыми капиллярами.

Визуализация полученных данных осуществлялась с использованием программы GeneMapper, микросателлитные маркеры визуализировали в синем (NR-24, BAT-26) и желтом (NR-27, NR-21, BAT-25) каналах детекции. При этом нестабильность в двух и более маркерах рассматривали как наличие MSI-случая, нестабильность одного маркера и менее оценивали как микросателлит-стабильный случай.

Микрофотографии сделаны камерой Axioscam 503 color, использовался микроскоп Axioscope 40; обработка изображения выполнена при помощи пакета программного обеспечения ZEISS ZEN (Carl Zeiss, Германия).

Статистическая обработка данных выполнялась в пакете Statistica 10.0 (StatSoft, США). Описательная статистика представлена в виде медианы, интерквартильного интервала, максимального и минимального значения, процентного соотношения

(номинальные данные). Аналитическая статистика выполнена с использованием точного критерия Фишера, критерия Манна — Уитни, таблиц сопряженности. Для визуализации библиометрического анализа использовали VOSviewer (1.6.20).

Результаты

Результаты оценки иммуногистохимической экспрессии белков системы MMR в биоптатах слизистой оболочки желудка при дисплазии низкой, высокой степени и неопределенной дисплазии

При иммуногистохимической оценке экспрессии белков системы MMR в биоптатах СОЖ MMR-дефицитные случаи были обнаружены как при дисплазии высокой, так и при дисплазии низкой степени. Дефицит системы MMR был обнаружен лишь в 4 из 50 образцов (8 %), соответствующих дисплазии низкой и высокой степени (рис. 1).

При сравнении частота встречаемости дефицита системы MMR при дисплазии высокой (2 случая) и низкой (2 случая) степени совпадала, достоверных различий не было обнаружено. Все MMR-дефицитные случаи соответствовали кишечному фенотипу дисплазии согласно классификации ВОЗ-2019.

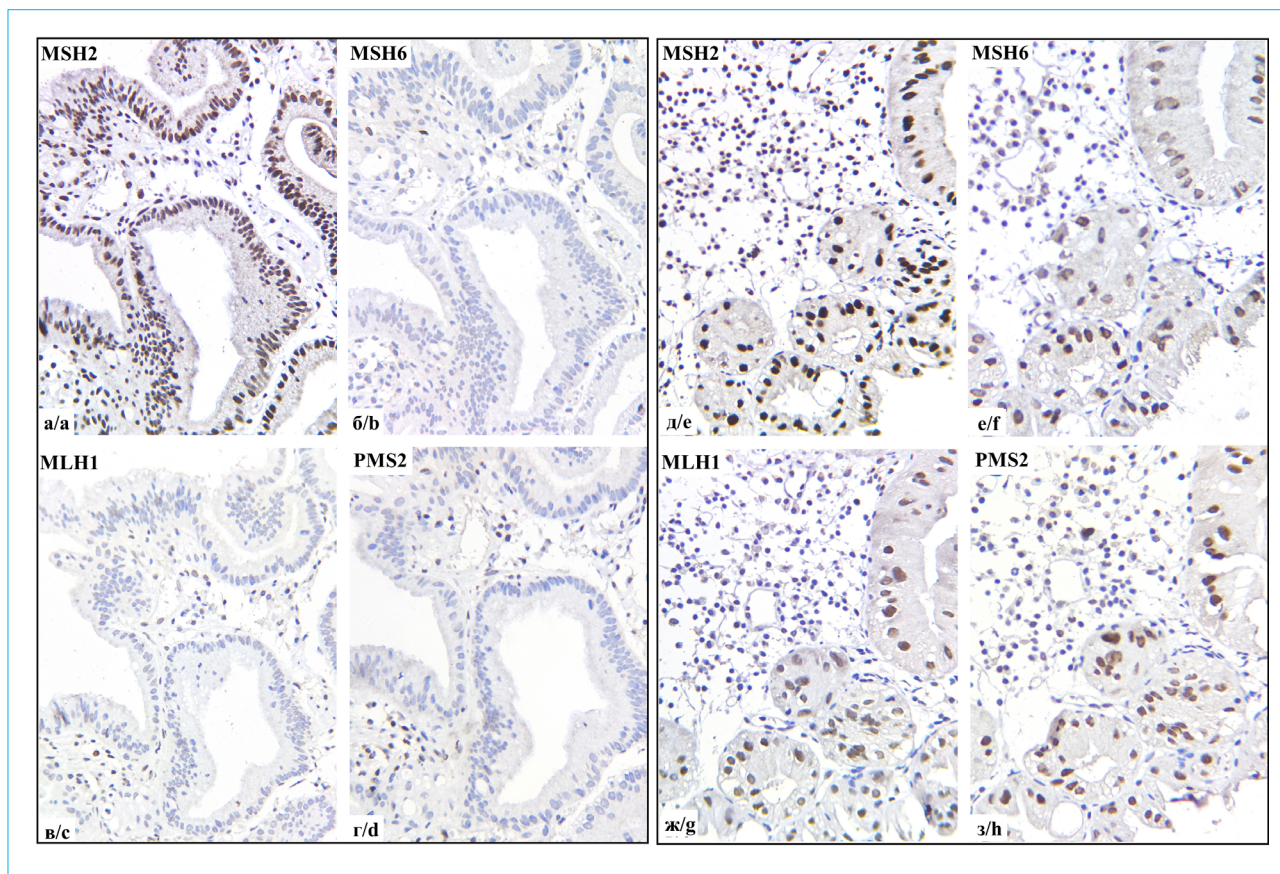


Рисунок 1. Иммуногистохимическая экспрессия белков системы MMR в образце СОЖ с дисплазией низкой степени (а–г) и образце СОЖ с дисплазией высокой степени (д–з): а — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2, $\times 400$; б — утрата экспрессии белка MSH6, $\times 400$; в — утрата экспрессии белка MLH1, $\times 400$; г — утрата экспрессии белка PMS2, $\times 400$; д — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2, $\times 400$; е — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6, $\times 400$; ж — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1, $\times 400$; з — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2, $\times 400$

Figure 1. Immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimen with low-grade dysplasia (a–d) and gastric mucosa specimen with high-grade dysplasia (e–h): a — preserved nuclear expression of the MSH2 protein, $\times 400$; b — loss of MSH6 protein expression, $\times 400$; c — loss of MLH1 protein expression, $\times 400$; d — loss of PMS2 protein expression, $\times 400$; e — preserved nuclear expression of the MSH2 protein, $\times 400$; f — preserved nuclear expression of the MSH6 protein, $\times 400$; g — preserved nuclear expression of the MLH1 protein, $\times 400$; h — preserved nuclear expression of the PMS2 protein, $\times 400$

По результатам оценки иммуногистохимической экспрессии белков системы MMR в биоптатах СОЖ при неопределенной дисплазии во всех случаях, независимо от выраженности воспаления, активности, наличия/отсутствия кишечной метаплазии, отмечена сохранная экспрессия белков MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Это позволило сделать вывод о профиците системы MMR (pMMR) во всех случаях неопределенной дисплазии (рис. 2).

Оценка микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке желудка при дисплазии низкой, высокой степени и неопределенной дисплазии

В группе биоптатов СОЖ с признаками неопределенной дисплазии / интраэпителиальной неоплазии валидные результаты при проведении

оценки MSI-статуса получены для 23 случаев. По результатам оценки все случаи соответствовали микросателлит-стабильным (MSS) вне зависимости от наличия атрофии, наличия и типа кишечной метаплазии, выраженности воспалительной инфильтрации собственной пластинки СОЖ.

При оценке MSI при выраженных предраковых изменениях в СОЖ (дисплазии низкой и высокой степени) валидные результаты получены для 46 случаев. Было обнаружено 3 случая, соответствовавших MSI, что составляет 6,5 % образцов группы. При этом два MSI-случая выявлено в биоптатах СОЖ с дисплазией низкой степени, а один случай — в образце СОЖ с дисплазией высокой степени. По фенотипу все MSI-образцы относились к аденомам кишечного типа. При оценке распределения MSI- и MSS-образцов в подгруппах

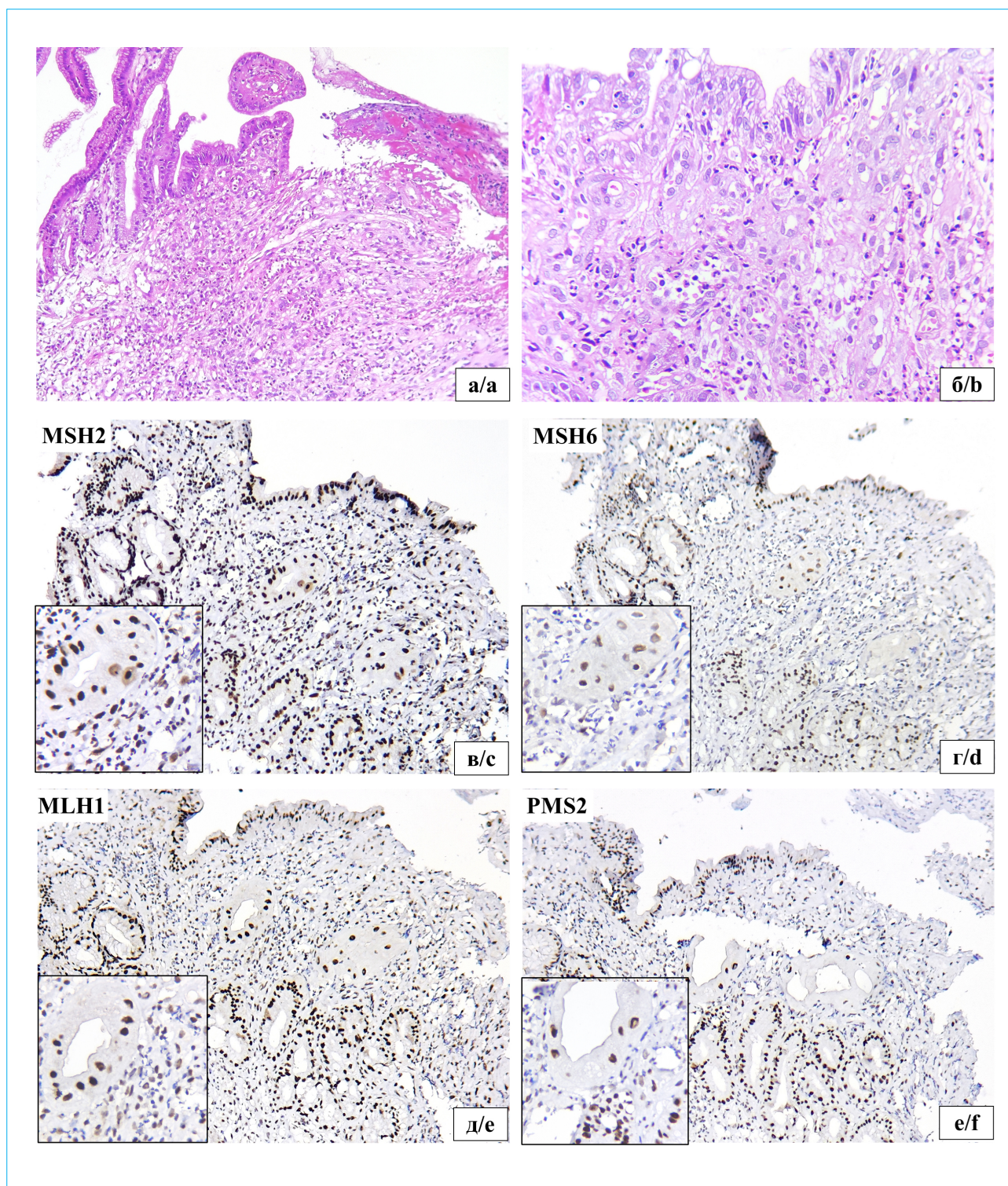


Рисунок 2. Иммуногистохимическая экспрессия белков системы MMR в образце СОЖ с неопределенной дисплазией: а — окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$; б — окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$; в — сохранная ядерная экспрессия белка MSH2; г — сохранная ядерная экспрессия белка MSH6; д — сохранная ядерная экспрессия белка MLH1; е — сохранная ядерная экспрессия белка PMS2, $\times 200$ (врезка $\times 400$)

Figure 2. Immunohistochemical expression of MMR system proteins in gastric mucosa specimen with indeterminate dysplasia: а — hematoxylin and eosin staining, $\times 200$; б — hematoxylin and eosin staining, $\times 400$; в — preserved nuclear expression of the MSH2 protein; д — preserved nuclear expression of the MSH6 protein; е — preserved nuclear expression of the MLH1 protein; ф — preserved nuclear expression of the PMS2 protein, $\times 200$ ($\times 400$ insertion)

дисплазии высокой и низкой степени достоверных различий обнаружено не было ($p = 0,56$).

При сопоставлении три из четырех случаев дисплазии с дефицитом системы MMR также оценены как микросателлит-нестабильные методом ПЦР. Один случай с дисплазией высокой степени при утрате экспрессии белков системы MMR, выявленной иммуногистохимически, при оценке MSI методом ПЦР соответствовал микросателлит-стабильному.

При оценке распределения в зависимости от пола пациентов все случаи с MSI и dMMR были обнаружены у женщин. При оценке распределения микросателлит-нестабильных и dMMR случаи были статистически достоверно обнаружены у пациентов более старшего возраста (медиана — 78 лет) по сравнению со случаями MSS и pMMR (медиана — 66 лет); $p = 0,027$ (рис. 3).

Отсутствие среди наблюдений, расцененных как неопределенная дисплазия (интраэпителиальная неоплазия) СОЖ, как MMR-дефицитных, так и микросателлит-нестабильных случаев свидетельствует в пользу изначальной гипотезы о специфичности возникновения дефекта системы MMR только при истинной дисплазии. Этот факт может найти свое применение в комплексном подходе к дифференциальной диагностике регенераторных, реактивных изменений в СОЖ (неопределенная дисплазия / интраэпителиальная неоплазия) и дисплазии низкой/высокой степени. Однако обнаружение случаев с наличием MSI как при высокой, так и при низкой степени дисплазии в СОЖ

указывает на справедливость предположения ее возникновения на ранних этапах канцерогенеза в желудке, а также, возможно, может иметь значение в отношении прогноза развития варианта рака желудка, ассоциированного с MSI.

Обсуждение

Предметом пристального внимания профессионального сообщества врачей-гастроэнтерологов, онкологов и патологоанатомов являются именно ранние предраковые изменения. В основу представлений о них легли работы американского патологоанатома португальского происхождения Pelayo Correa, который в 1988 г. высказал предположение, что развитию рака желудка кишечного типа предшествует каскад изменений, включающих хронический гастрит, кишечную метаплазию, атрофию и, наконец, дисплазию (интраэпителиальную неоплазию) СОЖ [14, 15]. За прошедшие 35 лет представления о каскаде предраковых изменений СОЖ трансформировались мало, претерпев лишь редакционную правку. Однако акцент в последние десятилетия сместился с выраженных на ранние предраковые изменения — атрофию и кишечную метаплазию СОЖ — как «стартовую площадку» канцерогенеза, наиболее значимую с позиций канцеропредикции [16–19].

Тогда как роль абсолютной атрофии — абсолютного дефицита желез СОЖ — в канцерогенезе неоднократно доказана и признана, роль кишечной метаплазии (метапластической атрофии) более

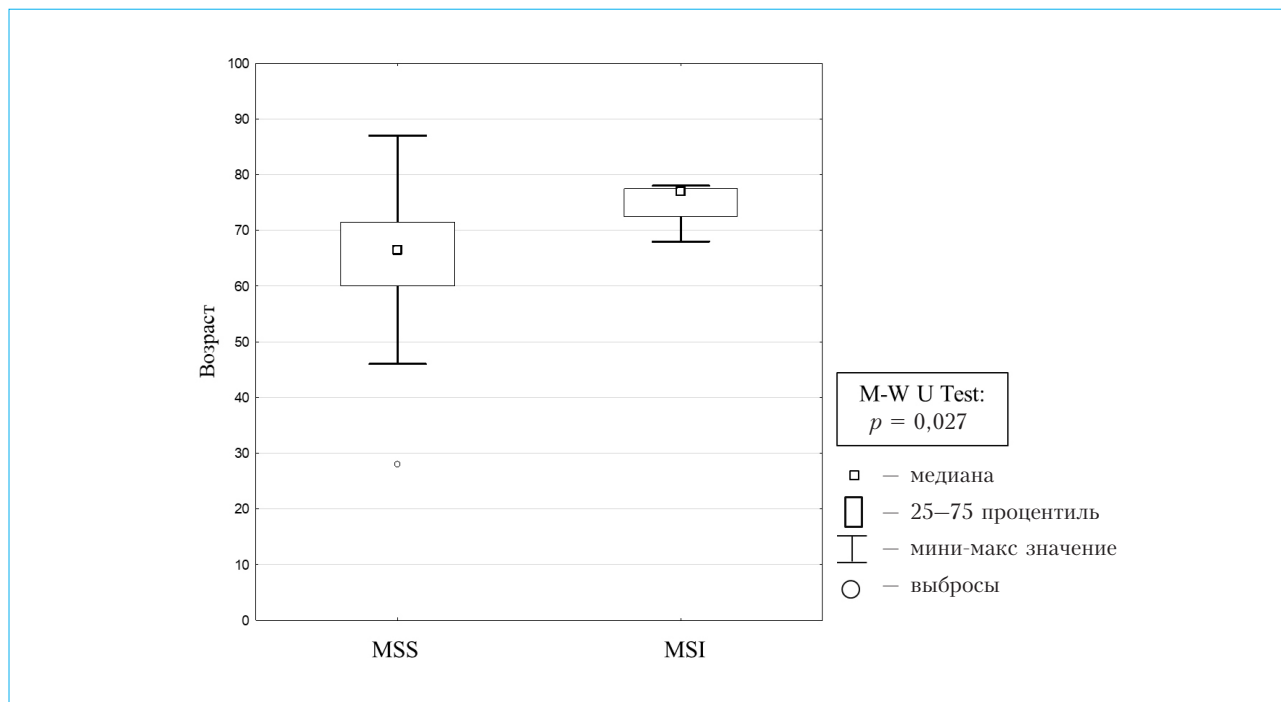


Рисунок 3. Распределение пациентов по возрасту при MSS и MSI в слизистой оболочке желудка при дисплазии низкой и высокой степени

Figure 3. Age distribution of patients with MSS and MSI in the gastric mucosa with low- and high-grade dysplasia

сложна и обсуждается до сих пор [12, 20, 21]. Неоднократно претерпевали изменения представления даже о самой сути процесса. В настоящее время под метаплазией понимают процесс, в результате которого стволовая или прогениторная клетка одной ткани становится предшественником другой прогениторной клетки.

Что же повлияло на точку зрения исследователей проблемы рака желудка и почему представления о кишечной метаплазии как событии, значимом для канцерогенеза, возникли вновь?

Рак желудка представляет собой чрезвычайно гетерогенную группу опухолей (рис. 4). Предпринято несколько попыток классификации его с точки зрения молекулярного профиля: наиболее заметные из них — это классификации Азиатской группы по изучению рака (Asian Cancer Research Group, ACRG) и группы «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) [22, 23]. Интересно, что, несмотря на различия этих классификаций, в обеих выделяют отдельную категорию — рак желудка с MSI [22–24]. Даже в первой в истории российской молекулярной классификации рака желудка рак с MSI выделен в отдельную группу [25].

Первоначально предпринимались попытки атрибутировать кишечную метаплазию как возможный прямой предшественник аденокарциномы, в числе прочего, на основании фенотипического сходства. Тем не менее представления о роли метаплазии в развитии рака желудка быстро претерпели существенные изменения. Ведущие исследователи сошлись во мнении, что кишечная метаплазия не выступает прямым прекурсором рака, а лишь служит маркером персистирующего воспаления независимо от его этиологии [27]. Длительное существование воспалительного инфильтрата сопровождается повреждением цитокинами генетического аппарата клеток желудочного эпителия и развитием изменений генома [28–30]. Соответственно, детекция кишечной метаплазии в гастробиоптатах целесообразна лишь с позиций определения градации атрофии, а типирование метаплазии лишено смысла [31, 32].

Дальнейший вектор развития направления оценки риска возникновения рака желудка, по мнению экспертов ВОЗ, лежит в исследовании молекулярных маркеров: «Возможность использования молекулярных маркеров в отношении стратификации риска развития

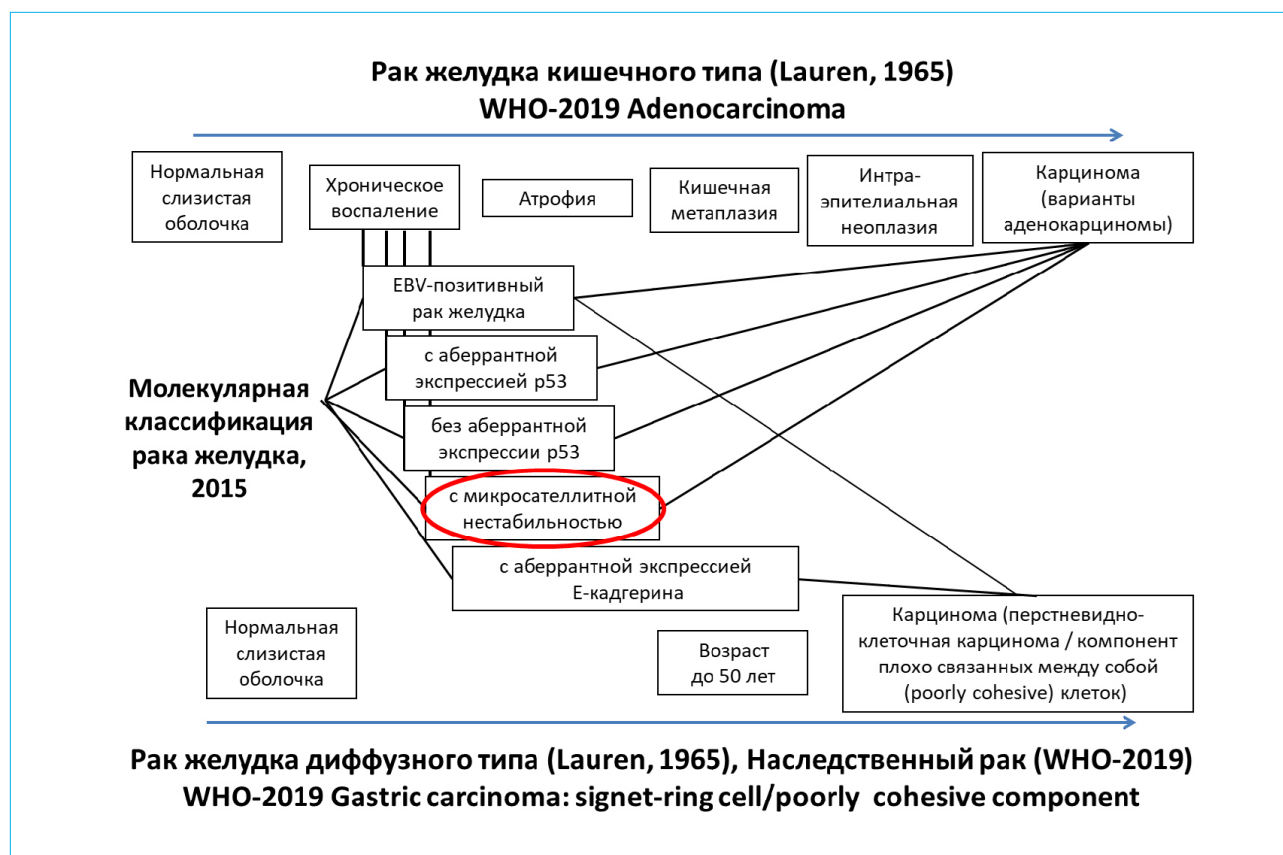


Рисунок 4. Классификация рака желудка. Молекулярно-генетические дефиниции соотнесены с классическими гистологическими формами: рак желудка кишечного типа и рак желудка диффузного типа (по Р.А. Lauren, 1965 г.) [26]

Figure 4. Classification of gastric cancer. Molecular genetic definitions are correlated with classical histological forms: intestinal type gastric cancer and diffuse type gastric cancer (according to P.A. Lauren, 1965) [26]

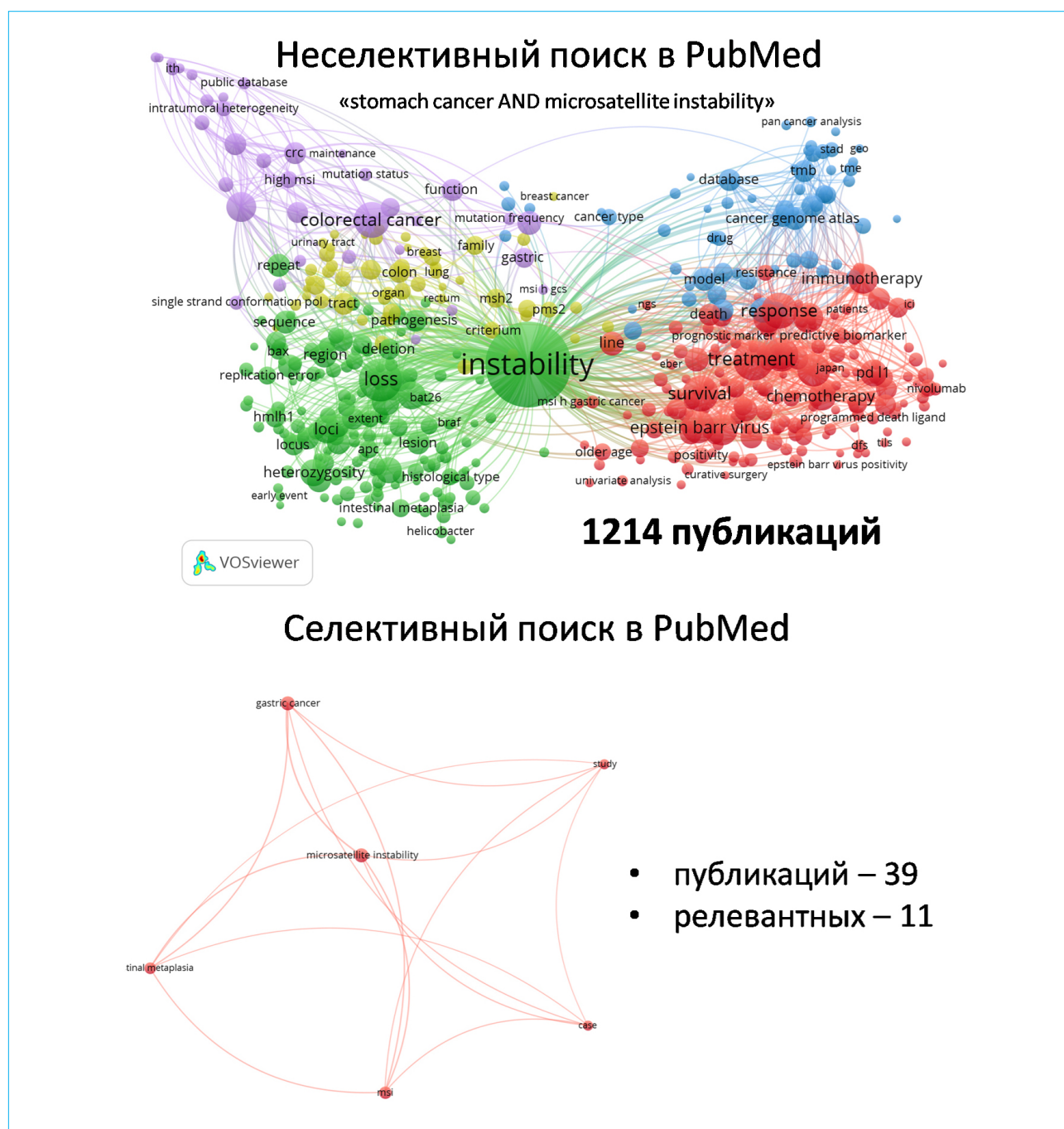


Рисунок 5. Поисковый запрос в системе PubMed с использованием программы VOSviewer, отражающий пул публикаций по запросам «рак желудка и микросателлитная нестабильность» (слева) и «предраковые изменения слизистой оболочки желудка / кишечная метаплазия/атрофия и микросателлитная нестабильность» (справа)

Figure 5. PubMed search query reflecting the pool of publications for the queries “gastric cancer and microsatellite instability” (left) and “precancerous changes in the gastric mucosa/intestinal metaplasia/atrophy and microsatellite instability” (right)

рака желудка находится на этапе исследования... прогностические биомаркеры включают иммуногистохимическую оценку p53; целевое секвенирование TP53, ARID1A, APC, ARID2 и RNF43; оценку микросателлитной нестабильности; и метилирование промотора p16...» [24].

Поиск в системе PubMed дал 1214 публикаций, посвященных раку желудка с MSI. Однако, уточнив параметры поиска для изучения MSI-статуса при ранних предраковых изменениях СОЖ, мы получили лишь 39 публикаций (рис. 5).

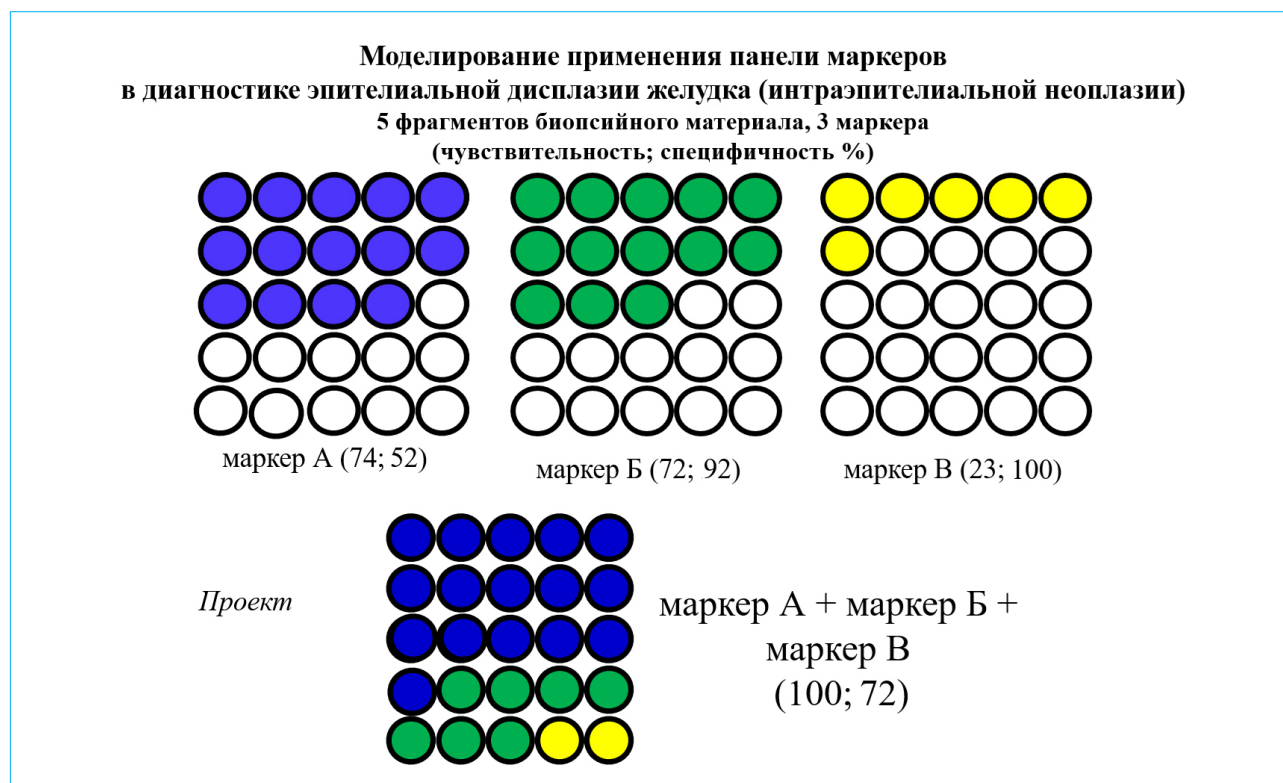


Рисунок 6. Модель системы поддержки принятия решений в диагностике дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) слизистой оболочки желудка

Figure 6. Model of a decision support system in the diagnosis of dysplasia (intraepithelial neoplasia) of the gastric mucosa

По данным публикаций, уровень MSI при кишечной метаплазии варьировал от 3,2 до 63,3 % [33–35]. Особенно интересно, что в ряде работ был обнаружен идентичный профиль MSI в очагах кишечной метаплазии, расположенных рядом с уже состоявшейся микросателлит-нестабильной опухолью [36]. При этом следует отметить, что с позиции оценки MSI-статуса этапы каскада канцерогенеза изучены крайне неравномерно: ни один коллектив авторов не сосредотачивал свое внимание на оценке такого раннего предракового изменения, как абсолютная (неметапластическая) атрофия СОЖ.

Означает ли это, что иммуногистохимическое исследование белков системы MMR, дополненное ПЦР, может быть использовано как дополнительный предиктивный маркер рака желудка? Едва ли. Несмотря на то что кишечная метаплазия даже при рутинной окраске гистологических срезов гематоксилином и эозином, равно как и ядерная иммуногистохимическая метка в эпителии СОЖ, хорошо распознается врачами-патологоанатомами, информации о предиктивной ценности такой находки недостаточно.

А как же обстоит дело с выраженными предраковыми изменениями слизистой оболочки желудка — дисплазией (интраэпителиальной неоплазией)? Ведь закономерным было бы предположение, что чем

дальше мы продвигаемся по каскаду предраковых изменений, тем выше становится уровень нестабильности генома и с тем большей вероятностью может быть обнаружена MSI — а значит, с тем большей вероятностью она может быть использована в качестве предиктора риска развития рака.

Ситуация осложняется трудностью детекции морфологического феномена дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) эпителия СОЖ. Гистологические критерии ее диагностики громоздки и с трудом применимы для повседневной диагностики (табл.). Дополнительную путаницу вносит наличие диагностической категории неопределенной дисплазии, фактически являющейся отражением регенераторной трансформации эпителия в условиях персистирующего воспаления.

В этих условиях использование дополнительного маркера может быть целесообразно даже не с точки зрения предикции рака желудка, но с диагностических позиций. Ведь, исходя из биологического смысла неопределенной неоплазии, вероятность наличия в ней MSI минимальна, тогда как в истинно неопластических процессах — дисплазии низкой и высокой степени — ожидаемым был бы высокий уровень MSI.

Тем не менее в рамках проведенного пилотного исследования процент MMR-дефицитных случаев среди диагностических наблюдений

оказался невысоким, что не позволяет говорить о MSI как о предиктивном маркере, который мог бы использоваться изолированно. Однако исследование белков системы MMR, наряду с другими маркерами, включенными в общую панель, потенциально может обладать высокой чувствительностью и специфичностью и быть применимо (рис. 6).

Заключение

Микросателлитная нестабильность является распространенным феноменом, регистрируемым при раке желудка. Вместе с тем обнаружение MMR-дефицита и микросателлитной нестабильности при выраженных предраковых изменениях

слизистой оболочки желудка указывает на возможную диагностическую и предиктивную роль ее детекции. Обнаружение микросателлитной нестабильности при дисплазии (интраэпителиальной неоплазии) лишь в части наблюдений не позволяет говорить об MSI-статусе как о единственном маркере канцерогенеза, однако дает возможность рекомендовать его использование как одного из маркеров панели поддержки принятия решений врачом-патологоанатомом в альтернативе «неопределенная дисплазия эпителия» или «определенно дисплазия — облигатный предрак», требующей проверки с использованием большого массива данных на последовательно прослеживаемых этапах каскада Корреа.

Литература / References

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). Moscow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation — Branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, 2022. (In Russ.)].
- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2021 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., eds. The state of cancer care for the population of Russia in 2021. Moscow: Moscow Research Institute of Oncology named after P.A. Herzen of the Ministry of Health of the Russian Federation — Branch of the National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of Russia, 2022. (In Russ.)].
- Cenitago G.F., Bergh C.K., Klinger-Roitman J. A prospective study of gastric cancer. 'Real' 5-year survival rates and mortality rates in a country with high incidence. *Dig Surg*. 1998;15(4):317–22. DOI: 10.1159/000018645
- 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
- Fujiwara T., Stolker J.M., Watanabe T., Rashid A., Longo P., Eshleman J.R., et al. Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol*. 1998;153(4):1063–78. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63651-9
- 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
- Blosse A., Lehours P., Wilson K.T., Gobert A.P. Helicobacter: Inflammation, immunology, and vaccines. *Helicobacter*. 2018;23 Suppl 1(Suppl 1):e12517. DOI: 10.1111/hel.12517
- Najjar S.R., Sahba N., Vahedi M., Reza M.S., Reza Z.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.
- Xinianos G., Liloglou T., Prime W., Sourvinos G., Karachristos A., Gosney J.R., et al. p53 status correlates with the differential expression of the DNA mismatch repair protein MSH2 in non-small cell lung carcinoma. *Int J Cancer*. 2002;101(3):248–52. DOI: 10.1002/ijc.10598
- Chitwood D.G., Wang Q., Elliott K., Bullock A., Jordan D., Li Z., et al. Characterization of metabolic responses, genetic variations, and microsatellite instability in ammonia-stressed CHO cells grown in fed-batch cultures. *BMC Biotechnol*. 2021;21(1):4. DOI: 10.1186/s12896-020-00667-2
- Кононов А.В., Мозговой С.И., Шиманская А.Г. Прижизненная патолого-анатомическая диагностика болезней органов пищеварительной системы (класс XI МКБ-10): Клинические рекомендации RPS3.11(2018). М.: ООО «Практическая медицина», 2019. [Kononov A.V., Mozgovoy S.I., Shimanskaya A.G. Biopsy diagnostics of diseases of the digestive system (Class XI ICD-10): Clinical guidelines RPS3.11(2018). Moscow: LLC «Prakticheskaya meditsina», 2019. (In Russ.)].
- Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T., Gisbert J.P., Liou J.M., Schulz C., Gasbarrini A., et al.; European Helicobacter and Microbiota Study group. Management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut*. Published online August 8, 2022. DOI: 10.1136/gutjnl-2022-327745
- Мозговой С.И. Алгоритм определения типа кишечной метаплазии слизистой оболочки желудка с помощью комбинированных гистохимических методов. *Архив патологии*. 2009;71(4):46–7. [Mozgovoy S.I. Algorithm for the determination of the type of intestinal metaplasia of the gastric mucosa by combined histochemical procedures. *Arkhiv patologii*. 2009;71(4):46–7. (In Russ.)]
- Correa P. Chronic gastritis: A clinico-pathological classification. *Am J Gastroenterol*. 1988;83(5):504–9.
- Correa P., Piazuelo M.B. The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis*. 2012;13(1):2–9. DOI: 10.1111/j.1751-2980.2011.00550.x
- Akbari M., Tabrizi R., Kardeh S., Lankarani K.B. Gastric cancer in patients with gastric atrophy and intestinal metaplasia: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2019;14(7):e0219865. DOI: 10.1371/journal.pone.0219865
- Jaroenlapnopparat A., Bhatia K., Coban S. Inflammation and gastric cancer. *Diseases*. 2022;10(3):35. DOI: 10.3390/diseases10030035
- Rugge M., Savarino E., Sbaraglia M., Bricca L., Malfertheiner P. Gastritis: The clinico-pathological spectrum. *Dig Liver Dis*. 2021;53(10):1237–46. DOI: 10.1016/j.dld.2021.03.007
- Rugge M., Sugano K., Scarpignato C., Sacchi D., Oblitas W.J., Naccarato A.G. Gastric cancer prevention targeted on risk assessment: Gastritis OLGA staging. *Helicobacter*. 2019;24(2):e12571. DOI: 10.1111/hel.12571
- Rugge M., Genta R.M., Graham D.Y., Di Mario F., Vaz Coelho L.G., Kim N. Real culprit or innocent by-

- stander as a precancerous condition for gastric cancer. Chronicles of a cancer foretold: 35 years of gastric cancer risk assessment. *Gut*. 2016;65(5):721–5. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310846
21. Sugano K., Moss S.F., Kuipers E.J. Gastric intestinal metaplasia: Real culprit or innocent bystander as a precancerous condition for gastric cancer? *Gastroenterology*. 2023;165(6):1352–66e1. DOI: 10.1053/j.gastro.2023.08.028
 22. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*. 2014;513(7517):202–9. DOI: 10.1038/nature13480
 23. 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
 24. The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. Digestive system tumours. WHO Classification of Tumours. 5th ed. IARC, 2019.
 25. 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., Khotmyakov V.M., Oleynikova N.A., Andreeva Yu.Yu., Polushkina T.V. Microsatellite instability in gastric cancer is a predictor of a favorable prognosis. *Arkhiv Patologii*. 2022;84(6):5–15. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/ptol2022840615
 26. Setia N., Agoston A.T., Han H.S., Mullen J.T., Duda D.G., Clark J.W., et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(7):772–84. DOI: 10.1038/modpathol.2016.55
 27. Graham D.Y. *Helicobacter pylori* update: Gastric cancer, reliable therapy, and possible benefits. *Gastroenterology*. 2015;148(4):719–31.e3. DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.040
 28. Persson C., Canedo P., Machado J.C., El-Omar E.M., Forman D. Polymorphisms in inflammatory response genes and their association with gastric cancer: A HuGE systematic review and meta-analyses. *Am J Epidemiol*. 2011;173(3):259–70. DOI: 10.1093/aje/kwq370
 29. Dincă A.L., Meliș L.E., Mărginean C.O. Old and new aspects of *H. pylori*-associated inflammation and gastric cancer. *Children (Basel)*. 2022;9(7):1083. DOI: 10.3390/children9071083
 30. Sharafutdinov I., Tegtmeyer N., Linz B., Rohde M., Vieth M., Tay A.C., et al. A single-nucleotide polymorphism in *Helicobacter pylori* promotes gastric cancer development. *Cell Host Microbe*. 2023;31(8):1345–58.e6. DOI: 10.1016/j.chom.2023.06.016
 31. Kim Y.I., Kook M.C., Cho S.J., Lee J.Y., Kim C.G., Joo J., et al. Effect of biopsy site on detection of gastric cancer high-risk groups by OLGA and OLGIM stages. *Helicobacter*. 2017;22(6). DOI: 10.1111/hel.12442
 32. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J., Graham D.Y., El-Omar E.M., Miura S., et al. Kyoto global consensus report on *Helicobacter pylori* gastritis. *Gut*. 2015;64(9):1353–67. DOI: 10.1136/gutjnl-2015-309252
 33. Li B., Liu H.Y., Guo S.H., Sun P., Gong F.M., Jia B.Q. Microsatellite instability of gastric cancer and precancerous lesions. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(11):21138–44.
 34. Watari J., Moriichi K., Tanabe H., Kashima S., Nomura Y., Fujiya M., et al. Biomarkers predicting development of metachronous gastric cancer after endoscopic resection: An analysis of molecular pathology of *Helicobacter pylori* eradication. *Int J Cancer*. 2012;130(10):2349–58. DOI: 10.1002/ijc.26275
 35. Hu G., Qin L., Zhang X., Ye G., Huang T. Epigenetic silencing of the MLH1 promoter in relation to the development of gastric cancer and its use as a biomarker for patients with microsatellite instability: A systematic analysis. *Cell Physiol Biochem*. 2018;45(1):148–62. DOI: 10.1159/000486354
 36. Leung W.K., Kim J.G., Kim J.J., 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

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>

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>

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>

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>

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>

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>

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

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>

Федотова Юлия Александровна — старший преподаватель, кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: fya78@mail.ru;
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2549-3679>

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>

Yulia A. Fedotova — Senior Lecturer at the Department of Pathological Anatomy, Omsk State Medical University.

Contact information: fya78@mail.ru;
644099, Omsk, Lenina str., 12.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2549-3679>

Поступила: 31.01.2024 Принята: 26.04.2024 Опубликовано: 30.08.2024
Submitted: 31.01.2024 Accepted: 26.04.2024 Published: 30.08.2024