

Микросателлитная нестабильность и гиперпластические процессы слизистой оболочки матки

Е.Л. Казачков, А.В. Затворницкая, Э.А. Казачкова, Е.Е. Воропаева

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Микросателлитная нестабильность исторически тесно связана с развитием онкологических процессов. Интерес вызывает ранняя диагностика микросателлитной нестабильности как предопухолевого маркера, в том числе и в случае гиперплазии эндометрия (ГЭ), признанной предопухолевым процессом. Идентификация мутационного профиля, характерного для злокачественных опухолей, при доброкачественном заболевании позволяет совершенствовать прогностические модели и терапевтическую тактику.

Ц е л ь . Определение клинико-анамнестических особенностей пациенток с ГЭ и эндометриоидной аденокарциномой в сравнительном аспекте, а также структурных особенностей микросателлитной нестабильности в эндометрии у пациенток с данной патологией.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследовании приняли участие 120 женщин, которые были распределены в 4 группы: I группа – пациентки с ГЭ без атипии ($n = 30$); II группа – пациентки с атипичической ГЭ ($n = 30$); III группа – пациентки с эндометриоидной аденокарциномой ($n = 30$); IV группа – соматически и гинекологически здоровые женщины ($n = 30$). Проводили сравнительное морфологическое исследование образцов эндометрия и оценивали уровни экспрессии комплекса белков MLH-1, MSH-2, MSH-6 и PMS-2.

Р е з у л ь т а т ы . Выявлено, что большинство пациенток с ГЭ без атипии, атипичической ГЭ, эндометриоидной аденокарциномой предъявляют жалобы на аномальные маточные кровотечения; соматический анамнез пациенток данных групп отличается присутствием заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а для гинекологического анамнеза характерно наличие миомы матки, доброкачественных заболеваний молочных желез и воспалительных заболеваний органов малого таза. Зарегистрировано снижение уровня экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2 и MSH-6 в биоптатах эндометрия женщин с ГЭ.

З а к л ю ч е н и е . Снижение уровня экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2 и MSH-6 в биоптатах эндометрия, вероятно, можно рассматривать в качестве предиктора предопухолевой трансформации, что требует дальнейшего изучения с целью разработки программы оценки риска малигнизации.

Ключевые слова: микросателлитная нестабильность, гиперплазия эндометрия, эндометриоидная аденокарцинома.

Образец цитирования: Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Микросателлитная нестабильность и гиперпластические процессы слизистой оболочки матки // Journal of Siberian Medical Sciences. 2023;7(2):62-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2023-7-2-62-76

Microsatellite instability and hyperplastic processes of the uterine mucosa

E.L. Kazachkov, A.V. Zatvornitskaya, E.A. Kazachkova, E.E. Voropaeva

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Microsatellite instability is historically closely associated with the development of oncological processes. Early diagnosis of microsatellite instability as a marker for premalignancy, including in the case of endometrial

Поступила в редакцию 15.11.2022
Прошла рецензирование 05.06.2023
Принята к публикации 15.06.2023

Автор, ответственный за переписку
Затворницкая Александра Вадимовна: ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.
E-mail: monostyle@list.ru

Received 15.11.2022
Revised 05.06.2023
Accepted 15.06.2023

Corresponding author
Alexandra V. Zatvornitskaya: South Ural State Medical University, 64, Vorkovskogo str., Chelyabinsk, 454092, Russia.
E-mail: monostyle@list.ru

hyperplasia (EH), which is recognized as a premalignancy lesion, is of interest. Identification of the mutational profile characteristic of malignant tumors in benign disease makes it possible to improve prognostic models and therapeutic tactics.

A i m . Determination of clinical and anamnestic features of patients with EH and endometrioid adenocarcinoma in a comparative aspect, as well as structural features of microsatellite instability in the endometrium in patients with this pathology.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study involved 120 women who were divided into 4 groups: group I – EH patients without atypia ($n = 30$); group II – patients with atypical EH ($n = 30$); group III – patients with endometrioid adenocarcinoma ($n = 30$); group IV – healthy women without somatic and gynecological pathology ($n = 30$). A comparative morphological study of endometrial samples was performed and levels of MLH-1, MSH-2, MSH-6 and PMS-2 expression were assessed.

R e s u l t s . It was revealed that most EH patients without atypia, patients with atypical EH, endometrioid adenocarcinoma complained of abnormal uterine bleeding; the history of patients of these groups is characterized by the presence of cardiovascular and endocrine diseases, and the gynecological history is characterized by the presence of uterine fibroids, benign breast diseases and pelvic inflammatory diseases. There was found a decrease in the MLH-1, PMS-2, MSH-2 and MSH-6 expression in endometrial biopsies of women with EH.

C o n c l u s i o n . Decreased expression of MLH-1, PMS-2, MSH-2 and MSH-6 in endometrial biopsies can probably be considered as a predictor of premalignant transformation, which requires further study in order to develop a program of malignancy risk assessment.

Keywords: microsatellite instability, endometrial hyperplasia, endometrioid adenocarcinoma.

Citation example: Kazachkov E.L., Zatvornitskaya A.V., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E. Microsatellite instability and hyperplastic processes of the uterine mucosa. *J. of Siberian Medical Sciences*. 2023;7(2):62-76. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-7-2-62-76

ВВЕДЕНИЕ

Согласно актуальному статистическому анализу заболеваемости населения России злокачественными новообразованиями и смертности от них в 2020 г., злокачественные заболевания эндометрия в структуре онкопатологии у женского населения занимают третье место (8 %), уступая лидирующие позиции раку молочной железы (21.7 %) и злокачественным новообразованиям кожи (12.5 %), что объясняет актуальность проблемы онкопрофилактики рака слизистой оболочки матки [1].

До 3 % генома человека составляет микросателлитная ДНК – участки повторяющихся друг за другом одинаковых олигонуклеотидных мотивов, или tandemных повторов. Мутации микросателлитной ДНК чаще всего бывают выражены в изменении количества повторов, что носит название микросателлитной нестабильности (microsatellite instability, MSI).

Причина MSI заключается в функциональной недостаточности системы репарации неспаренных нуклеотидов (mismatch repair, MMR) – комплекса белков (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6), направленного на узнавание и восстановление коротких фрагментов некомплементарности ДНК. Любой из четырех возможных вариантов отсутствия экспрессии данных генов свидетель-

INTRODUCTION

According to the up-to-date statistical analysis of the cancer morbidity and mortality of the Russian population in 2020, malignant diseases of the endometrium in the structure of female oncopathology occupy the third place (8%), yielding leading positions to breast cancer (21.7%) and malignant neoplasms of the skin (12.5%), which explains the urgency of the problem of uterine cancer prevention [1].

Up to 3% of the human genome comprises microsatellite DNA – the sites of identical oligonucleotide motifs repeating one after another, or tandem repeats. Microsatellite DNA mutations are most often expressed in a change in the number of repeats, which is called microsatellite instability (MSI).

The reason for MSI is the functional insufficiency of the mismatch repair (MMR) system, a complex of proteins (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) aimed at recognizing and repairing short DNA mismatch fragments. Any of the four possible variants of the lack of expression of these genes indicates a deficiency of the MMR system, and therefore allows us to talk about the MSI presence [2, 3].

Since its discovery, the understanding of MSI has been closely related to tumor transformation [4]. MSI are changes in microsatellite sequences of tumor cells accompanied by deletions or insertions of one or more repeats [2–4].

ствует о дефиците системы MMR, а значит, позволяет говорить о наличии MSI [2, 3].

С момента открытия понимание MSI оказалось тесно связанным с опухолевой трансформацией [4]. MSI – изменения в микросателлитных последовательностях клеток опухолей, сопровождающиеся делециями или инсерциями одного или нескольких повторов [2–4].

Частота MSI существенно различается в зависимости от вида опухоли и стадии: наиболее часто MSI обнаруживается при эндометриоидном раке тела матки [5], раке желудка [6–8], толстой кишки [9–11], щитовидной железы [12], молочной железы [13].

В связи с тем, что MSI исторически тесно связана с развитием онкологических процессов, несомненный интерес по-прежнему вызывает ранняя диагностика MSI как предопухолевого маркера, в том числе и в случае гиперплазии эндометрия (ГЭ), признанной предопухолевым процессом [14, 15].

Идентификация мутационного профиля, характерного для злокачественных опухолей, при доброкачественном заболевании позволяет совершенствовать прогностические модели и терапевтическую тактику [16].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клиничко-anamnestические особенности пациенток с ГЭ и эндометриоидной аденокарциномой в сравнительном аспекте, а также структурные особенности микросателлитной нестабильности в эндометрии у пациенток с данной патологией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводили на базе гинекологического отделения ГБУЗ «Областной перинатальный центр» (Челябинск), на кафедре патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» (Челябинск) и ее клинической базе – ГБУЗ «Челябинское областное патологоанатомическое бюро». В I группу вошли 30 пациенток, у которых при гистологическом изучении биоптатов слизистой оболочки матки выявлена ГЭ без атипии; II группу составили 30 женщин с атипической ГЭ; III группу – 30 женщин с эндометриоидной аденокарциномой; IV группу – 30 соматически и гинекологически здоровых женщин, обратившихся с целью планирования беременности, гистологическое исследование образцов эндометрия которых выявило нормальную слизистую оболочку матки.

The incidence of MSI varies significantly depending on the type of tumor and stage: often MSI is found in uterine corpus cancer [5], stomach cancer [6–8], colon cancer [9–11], thyroid cancer [12], and breast cancer [13].

Due to the fact that MSI has historically been closely associated with the development of oncological processes, the early diagnosis of MSI as a marker for malignancy is still of great interest, including endometrial hyperplasia (EH), recognized as a premalignant lesion [14, 15].

Identification of the mutational profile characteristic of malignant tumors in benign disease makes it possible to improve prognostic models and therapeutic tactics [16].

AIM OF THE RESEARCH

To determine the clinical and anamnestic features of patients with EH and endometrioid adenocarcinoma in a comparative aspect, as well as structural features of microsatellite instability in the endometrium in patients with this pathology.

MATERIALS AND METHODS

The study was conducted on the basis of the Gynecological Department of the Regional Perinatal Center (Chelyabinsk), the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of the South Ural State Medical University (Chelyabinsk) and its clinical base, the Chelyabinsk Regional Pathology Bureau. Group I included 30 patients whose histological examination of uterine biopsy samples revealed EH without atypia; group II consisted of 30 women with atypical EH; group III – of 30 women with endometrioid adenocarcinoma; group IV – of 30 women without somatic and gynecological pathology who applied for pregnancy planning, histological examination of endometrial samples of which revealed a normal uterine mucosa. Inclusion criteria: informed consent to participate in the study, the age of patients older than 18 years. Exclusion criteria: adenomyosis, uterine fibroid which is eligible for surgical treatment, concomitant oncopathology of other organs.

Study design: single-stage non-randomized retrospective. Histological, immunohistochemical studies and statistical analysis were used.

Endometrial samples were taken on the 18–22nd day of the menstrual cycle by hysteroscopy-guided manual vacuum aspiration (in groups I, II, III) or by pipelle biopsy (in group IV). A comparative morphological study of uterine samples was carried out, interpreting the morphology in accordance with the

Критерии включения в исследование: информированное согласие на участие в исследовании, возраст пациенток старше 18 лет. Критерии не включения: аденомиоз, миома матки, подлежащая хирургическому лечению, сопутствующая онкопатология других органов.

Дизайн исследования: одномоментное нерандомизированное ретроспективное. Использовались гистологические, иммуногистохимические, статистические методы.

Образцы эндометрия получали на 18–22-й день менструального цикла с помощью мануальной вакуумной аспирации под контролем гистероскопии (в I, II, III группах) или путем пайпель-биопсии (в IV группе). Проводили сравнительное морфологическое исследование образцов слизистой оболочки матки, трактуя морфологические картины в соответствии с общепринятыми критериями. Гистологические препараты готовили по стандартным методикам [17]. Биоптаты эндометрия помещали в 10% раствор нейтрального формалина на 24 ч, затем обезживали, обезжиривали и парафинизировали в гистологическом автомате по общепринятой методике [18], изготавливали срезы толщиной 5 мкм. Депарафинизированные срезы окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону. Гистологическое исследование образцов выполняли путем световой микроскопии при увеличении от $\times 70$ до $\times 1000$.

Уровень экспрессии MLH-1 в эндометрии определяли с помощью мышиных моноклональных антител (МКАТ) к MLH-1 (клон G168-728, Cell Marque, США); для анализа экспрессии MSH-2 использовали специфическую сыворотку к белку MSH-2 (клон G219-1129, Cell Marque, США), оценку уровня экспрессии MSH-6 осуществляли с использованием МКАТ к MSH-6 (клон 44, Cell Marque, США), а величину экспрессии PMS-2 оценивали с помощью МКАТ к PMS-2 (клон MRQ-28, Cell Marque, США). Изучение уровня экспрессии иммуногистохимических маркеров было основано на оценке площади коричневого окрашивания ядер и цитоплазмы пораженных клеток на всей площади среза. Для автоматического подсчета позитивно окрашенных клеток были выполнены электронные копии (сканы) микропрепаратов с помощью сканера гистологических препаратов Pannoramic 250 (3DHISTECH Ltd., Венгрия). Полученные сканы проанализированы с помощью программного обеспечения QuPath (сборка milestone 4) с применением нейросетевого алгоритма Pixel Classifier при помощи модуля расчета Positive cell detection

current criteria. Histological samples were prepared according to standard methods [17]. Endometrial biopsies were placed in a 10% neutral formalin solution for 24 hours, then dehydrated, cleared and embedded in paraffin with a tissue processor in accordance with the conventional method [18], sections 5 μm thick were made. The deparaffinized sections were stained with hematoxylin and eosin, with van Gieson's picrofuchsin. Histological examination of the samples was performed by light microscopy at magnification from $\times 70$ to $\times 1000$.

The level of MLH-1 expression in the endometrium was determined using mouse monoclonal antibodies (MoAbs) against MLH-1 (clone G168-728, Cell Marque, USA); to analyze the expression of MSH-2, a specific serum for MSH-2 protein (clone G219-1129, Cell Marque, USA) was used, the expression of MSH-6 was evaluated using MoAbs against MSH-6 (clone 44, Cell Marque, USA), and the expression of PMS-2 was evaluated using MoAbs against PMS-2 (clone of MRQ-28, Cell Marque, USA). The study of the expression level of immunohistochemical markers was based on the assessment of the area of brown staining of the nuclei and cytoplasm of the damaged cells over the entire area of the slice. For automated counting of positively stained cells, electronic copies (scans) of stained slides were performed using a Pannoramic 250 scanner (3DHISTECH Ltd., Hungary). The scans obtained were analyzed using QuPath software (milestone 4) using the Pixel Classifier neural network algorithm and the Positive Cell Detection (PCD) calculation module over the entire area of the scanned image (Fig. 1).

The comparison between the two groups was carried out by nonparametric statistical methods using the Mann-Whitney test; for comparison in more than 2 independent groups, the Kruskal-Wallis test was used. When evaluating qualitative variables, the actual and percentage frequencies of observations (n , %) were calculated. The probability of error was set at a level equal to 0.05. Calculations were performed using STATISTICA 13 software (StatSoft, Inc., USA).

RESULTS AND DISCUSSION

The average age of EH patients without atypia (group I) was 39.5 (34; 46.8) years, with atypical EH (group II) – 52.2 (48.7; 59.8) years, with endometrioid adenocarcinoma (group III) – 62 (61; 63) years; the average age of women who applied for pregnancy planning (group IV) was equal to 39 (35.5; 42.5) years.

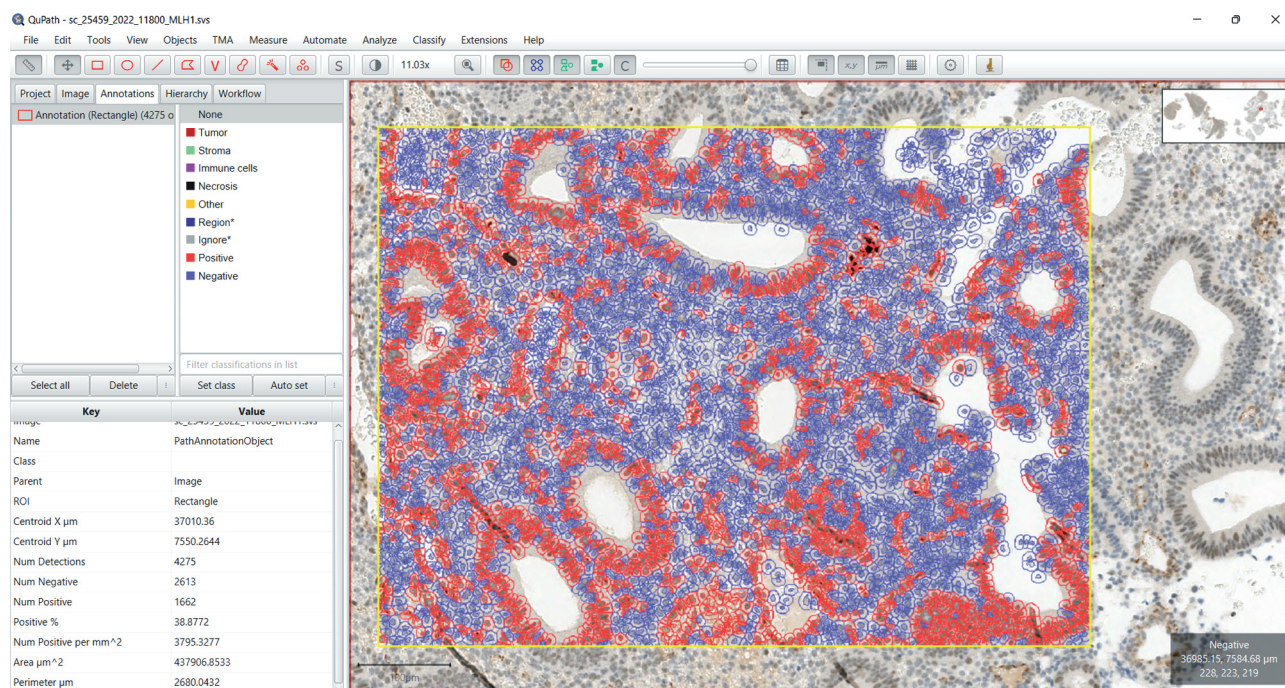


Рис. 1. Цифровое изображение содержимого экрана компьютера (скриншот) при выполнении цифрового анализа изображений QuPath, модуль расчета Positive cell detection (PCD).

Синий цвет – иммунонегативные клетки, красный – иммунопозитивные
Fig. 1. The screenshot when performing digital image analysis using QuPath, the Positive Cell Detection calculation module. Blue color – cells are immunonegative, red color – cells are immunopositive

(PCD) на всей площади отсканированного изображения (рис. 1).

Сравнение между двумя группами проводили с помощью непараметрических статистических методов с использованием критерия Манна – Уитни; для сравнения в более чем 2 независимых группах применяли критерий Краскела – Уоллиса. При оценке качественных показателей вычисляли фактические и процентные частоты наблюдений (n , %). Величину вероятности ошибки устанавливали на уровне, равном 0.05. Расчеты выполнены с использованием статистического пакета STATISTICA 13 (StatSoft, Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток с ГЭ без атипии (I группа) составил 39.5 (34; 46.8) года, с атипической ГЭ (II группа) – 52.2 (48.7; 59.8) года, с эндометриоидной аденокарциномой (III группа) – 62 (61; 63) года; средний возраст женщин, обратившихся с целью планирования беременности (IV группа), равнялся 39 (35.5; 42.5) годам.

Каждая вторая пациентка с гиперплазией эндометрия без атипии (I группа) предъявляла жалобы на нарушения менструального цикла по типу аномальных маточных кровотечений (14 (46.7 %)), каждая четвертая (7 (23.3 %)) обраща-

Every second patient with endometrial hyperplasia without atypia (group I) complained of menstrual irregularities of the abnormal uterine bleeding type (14 (46.7%)), every fourth (7 (23.3%)) sought medical help for oligomenorrhea, 12 (40%) women were examined for infertility, every tenth patient (3 (10%)) reported dysmenorrhea, one woman (3.3%) suffered from recurrent miscarriage. Patients with atypical endometrial hyperplasia (group II) and endometrial adenocarcinoma (group III) in 100% of cases sought medical help for menstrual irregularities of the abnormal uterine bleeding type, from scanty menstruation to heavy menstrual bleeding, leading to anemia. Women who applied for pregnancy planning (group IV) did not present any active complaints.

The analysis of somatic comorbidities showed that the pathology of the endocrine system prevailed in group I, which was observed in the absolute majority of patients in this group: every second patient (15 (50%)) suffered obesity, every fourth (8 (26.7%)) had thyroid disorders. In addition, pathology of the cardiovascular system was often encountered: in 9 (30%) cases – hypertension, in 5 (16.7%) – varicose veins of lower extremities, in 1 case (3.3%) – reticular veins. A similar pattern

лась за медицинской помощью ввиду олигоменореи, 12 (40 %) женщин обследовались по поводу бесплодия, каждая десятая пациентка (3 (10 %)) отмечала дисменорею, в одном случае (3.3 %) женщина страдала привычным невынашиванием беременности. Пациентки с атипической гиперплазией эндометрия (II группа) и аденокарциномой эндометрия (III группа) в 100 % случаев обращались за медицинской помощью с нарушением менструального цикла по типу аномальных маточных кровотечений от скудных выделений до обильных менструальных кровотечений, приводящих к анемизации. Женщины, обратившиеся с целью планирования беременности (IV группа), активных жалоб не предъявляли.

Анализ сопутствующей соматической патологии показал, что в I группе преобладала патология эндокринной системы, которая отмечалась у абсолютного большинства пациенток данной группы: каждая вторая пациентка (15 (50 %)) страдала ожирением, каждая четвертая (8 (26.7 %)) – патологией щитовидной железы. Кроме того, нередко встречалась патология сердечно-сосудистой системы: в 9 (30 %) случаях – гипертоническая болезнь, в 5 (16.7 %) – варикозная болезнь нижних конечностей, в 1 случае (3.3 %) – ретикулярный варикоз. Схожая картина наблюдалась в группах пациенток с атипической ГЭ (II группа) и аденокарциномой эндометрия (III группа): в структуре сопутствующей соматической патологии у данных женщин ведущие позиции также занимали эндокринные заболевания (18 (60 %) пациенток во II группе и 17 (56.7 %) женщин в III группе) и болезни сердечно-сосудистой системы (8 (26.7 %) случаев во II группе и 10 (33.3 % группы) – в III группе). Анализ соматического анамнеза у женщин, обратившихся с целью планирования беременности (IV группа), показал, что соматические заболевания у пациенток данной группы встречались статистически значимо реже в сравнении с пациентками I, II и III групп, в том числе болезни сердечно-сосудистой системы ($p_{IV, I} = 0.03$; $p_{IV, II} = 0.03$; $p_{IV, III} = 0.02$) и эндокринная патология ($p_{IV, I} = 0.01$; $p_{IV, II} = 0.01$; $p_{IV, III} = 0.02$).

Большинство женщин всех групп имели беременность в анамнезе: 26 (86.7 %) пациенток в I группе, 24 (80 %) – во II, 22 (73.3 %) – в III и 21 (70 %) пациентка в IV группе ($p > 0.05$). Хирургические аборт статистически значимо чаще регистрировались у пациенток I, II и III групп. Так, в I группе каждая вторая (15 (50 %)) имела в анамнезе хирургические аборт, во II группе – 17

was observed in the groups of patients with atypical EH (group II) and endometrial adenocarcinoma (group III): endocrine diseases (18 (60%) of patients in group II and 17 (56.7%) of women in group III) and cardiovascular diseases (8 (26.7%) cases in group II and 10 (33.3% group) in group III). The analysis of the somatic anamnesis in women who applied for pregnancy planning (group IV) showed that somatic diseases in patients of this group were significantly less common in comparison with patients of groups I, II and III, including cardiovascular diseases ($p_{IV, I} = 0.03$; $p_{IV, II} = 0.03$; $p_{IV, III} = 0.02$) and endocrine disorders ($p_{IV, I} = 0.01$; $p_{IV, II} = 0.01$; $p_{IV, III} = 0.02$).

The majority of women in all groups had a history of pregnancy: 26 (86.7%) patients in group I, 24 (80%) in group II, 22 (73.3%) in group III and 21 (70%) patients in group IV ($p > 0.05$). Surgical abortions were significantly more often in patients of groups I, II and III. Thus, in group I, every second (15 (50%)) had a history of surgical abortions, in group II – 17 (56.7%) patients, in group III – 16 (53.3%) women. In group IV, surgical abortions were significantly less common ($p = 0.04$) – in 9 (30%) patients.

The evaluation of the gynecological history showed that there were no statistically significant differences in gynecological diseases between EH patients without atypia, patients with atypical EH and endometrioid adenocarcinoma. All patients had comorbidities – benign breast diseases, uterine fibroids, pelvic inflammatory diseases (PID). Thus, among group I patients, in every fifth patient (6 (20%)), uterine fibroids or benign breast diseases were registered, and 5 (16.7%) women had PID. In group II, 7 (23.3%) patients had uterine fibroids, 5 (16.7%) patients had benign breast diseases, 5 (16.7%) women had PID. In group III, in 7 (23.3%) cases, there was a history of PID, in 6 (20%) – of uterine fibroids, and in 6 (20%) – of benign breast diseases ($p > 0.05$).

Histological examination of the uterine mucosa samples in EH patients without atypia showed an increase in the number of irregularly shaped endometrial glands, an increase in the glandular-stromal ratio, thinning of the inter-acinar septa. The indicator of the average area of immunopositive structures for MLH-1 in endometrial samples of patients of this group is 70.0 (34.5; 77.3) % (Fig. 2, A), for PMS-2 – 41.8 (24.9; 62.1) % (Fig. 2, B). In accordance with evaluation of the MSH-2 expression, the average area of immunopositive structures is 67.4 (54.0;

(56.7 %) пациенток, в III – 16 (53.3 %) женщин. В IV группе хирургические абортоты отмечались статистически значимо реже ($p = 0.04$) – у 9 (30 %) пациенток.

Оценка гинекологического анамнеза показала, что статистически значимых различий по гинекологическим заболеваниям между пациентками с ГЭ без атипии, атипической ГЭ и эндометриоидной аденокарциномой не было. Всех этих пациенток отличала коморбидность по доброкачественным заболеваниям молочных желез, миоме матки, воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ). Так, среди пациенток I группы у каждой пятой пациентки (6 (20 %)) регистрировалась миома матки или доброкачественные заболевания молочных желез, а у 5 (16.7 %) женщин – ВЗОМТ. Во II группе гинекологический анамнез 7 (23.3 %) пациенток отличался присутствием миомы матки, для 5 (16.7 %) пациенток было характерно наличие доброкачественных заболеваний молочных желез, для 5 (16.7 %) женщин – ВЗОМТ. В III группе в 7 (23.3 %) случаях в анамнезе имели место ВЗОМТ, в 6 (20 %) – миома матки, также в 6 (20 %) – доброкачественные заболевания молочных желез ($p > 0.05$).

При гистологическом исследовании образцов слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ без атипии было отмечено увеличение числа эндометриальных желез неправильной формы, повышение уровня железисто-стромального соотношения, истончение межацинарных перегородок. Показатель средней площади иммунопозитивных структур в отношении MLH-1 в образцах эндометрия пациенток данной группы равняется 70.0 (34.5; 77.3) % (рис. 2, А), для PMS-2 – 41.8 (24.9; 62.1) % (рис. 2, В). По результатам оценки экспрессии MSH-2 средняя площадь иммунопозитивных структур составляет 67.4 (54.0; 75.9) % (рис. 2, С), по отношению к MSH-6 – 87.2 (61.3; 92.9) % (рис. 2, D).

При гистологическом анализе образцов эндометрия в случае атипической гиперплазии слизистой оболочки матки обращало на себя внимание, что на фоне увеличения железисто-стромального соотношения и изменения архитектоники желез регистрируется клеточная атипия, а именно утрата полярности расположения и необычная форма ядер, изрезанная ядерная мембрана, плотный, глыбчатый или просветленный хроматин. Ядра полиморфны, в них нередко обнаруживаются крупные ядрышки.

75.9) % (Fig. 2, C), for MSH-6 – 87.2 (61.3; 92.9) % (Fig. 2, D).

During histological examination of endometrial samples for atypical hyperplasia of the uterine mucosa, an attention was drawn to the fact that with an increase in the glandular-stromal ratio and changes in the glandular architectonics with cellular atypia is recorded, namely the loss of localization polarity and unusual shape of the nuclei, rugged nuclear membrane, dense, clumpy or cleared chromatin. The nuclei are polymorphic, with large nucleoli often found in them.

When evaluating the expression of MLH-1 in the endometrium of patients with atypical EH, it was found that the average area of immunopositive structures for this marker is 44.6 (19.5; 55.3) % (Fig. 3, A), the average area of immunopositive structures for PMS-2 is 38.5 (27.0; 49.3)% (Fig. 3, B). The expression of MSH-2 in patients of this group showed that the average area of immunopositive structures for this marker reaches 39.2 (31.8; 43.1)% (Fig. 3, C), for MSH-6 – 54.9 (50.5; 59.1) % (Fig. 3, D).

In endometrioid adenocarcinoma (group III), proliferation of rounded-oval glands was recorded, in most cases branched, irregular in shape, low or moderate cellular atypia was noted.

In accordance with the results of an immunohistochemical study, the average area of immunopositive structures for MLH-1 is 2.3 (0.0; 22.3) % (Fig. 4, A), for PMS-2 – 15.6 (0.0; 21.6) % (Fig. 4, B). The average area of immunopositive structures for MSH-2 in endometrial samples of patients of this group is 7.8 (0.0; 13.6) % (Fig. 4, C), for MSH-6 – 11.2 (0.0; 21.6) % (Fig. 4, D).

The uterine mucosa of women who applied for pregnancy planning (group IV) corresponded to the mid-secretory phase.

The immunohistochemical study revealed that the average area of immunopositive structures for MLH-1 is 86.5 (81.0; 92.0) % (Fig. 5, A), for PMS-2 – 83.5 (78.0; 87.0) % (Fig. 5, B). When evaluating the average area of immunopositive structures for MSH-2, this indicator is 82.3 (66.3; 97.0) % (Fig. 5, C), for MSH-6 – 92.5 (89.8; 97.0) % (Fig. 5, D).

Table 1 presents the results of the immunohistochemical study of the expression of MLH-1, MSH-2, MSH-6 and PMS-2 in endometrial samples of patients of the studied groups.

As seen from Table 1, a statistically significant decrease in the expression level of the studied markers (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) was recorded

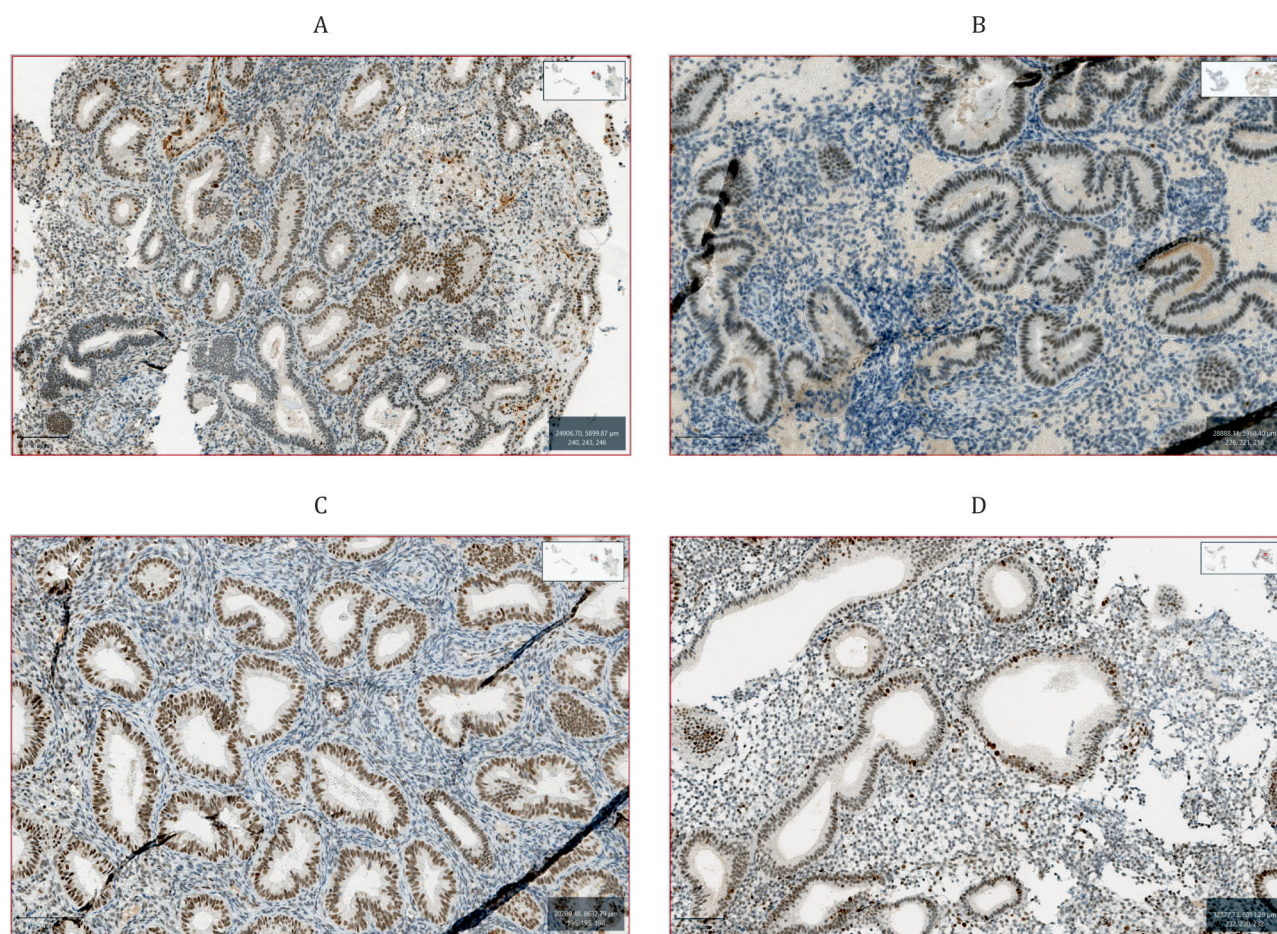


Рис. 2. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR при гиперплазии эндометрия без атипии.

Иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител против:

A – MLH-1 (×100); B – PMS-2 (×100); C – MSH-2 (×200); D – MSH-6 (×200)

Fig. 2. Expression of receptors to MMR system proteins in endometrial hyperplasia without atypia.

Immunohistochemical method using monoclonal antibodies against:

A – MLH-1 (×100); B – PMS-2 (×100); C – MSH-2 (×200); D – MSH-6 (×200)

При оценке экспрессии MLH-1 в эндометрии пациенток с атипической ГЭ установлено, что средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении данного маркера равняется 44.6 (19.5; 55.3) % (рис. 3, А), средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении PMS-2 составляет 38.5 (27.0; 49.3) % (рис. 3, В). Анализ экспрессии MSH-2 у пациенток данной группы показал, что средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении этого маркера достигает 39.2 (31.8; 43.1) % (рис. 3, С), в отношении MSH-6 – 54.9 (50.5; 59.1) % (рис. 3, D).

При эндометриоидной аденокарциноме (в III группе) регистрировали пролиферацию округло-овальных желез, в большинстве случаев разветвленных, неправильной формы, отмечали клеточную атипию низкой или умеренной степени.

in endometrial samples of the EH patients without atypia and patients with atypical EH compared with endometrial samples of the middle stage of the secretion phase. At the same time, the average area of immunopositive structures in the endometrium for studied markers in endometrioid adenocarcinoma is significantly lower than in the endometrium in EH without atypia, atypical EH, as well as in the normal endometrium of the mid-secretory phase. In addition, with atypical EH, there was a statistically significant decrease in the endometrial expression level of MLH-1, MSH-2 and MSH-6 in comparison with the endometrium of EH patients without atypia.

Thus, based on the results of the study, a comparative clinical and anamnestic characteristic of patients with EH and endometrioid adenocarcinoma is presented, which makes it possible to draw up a

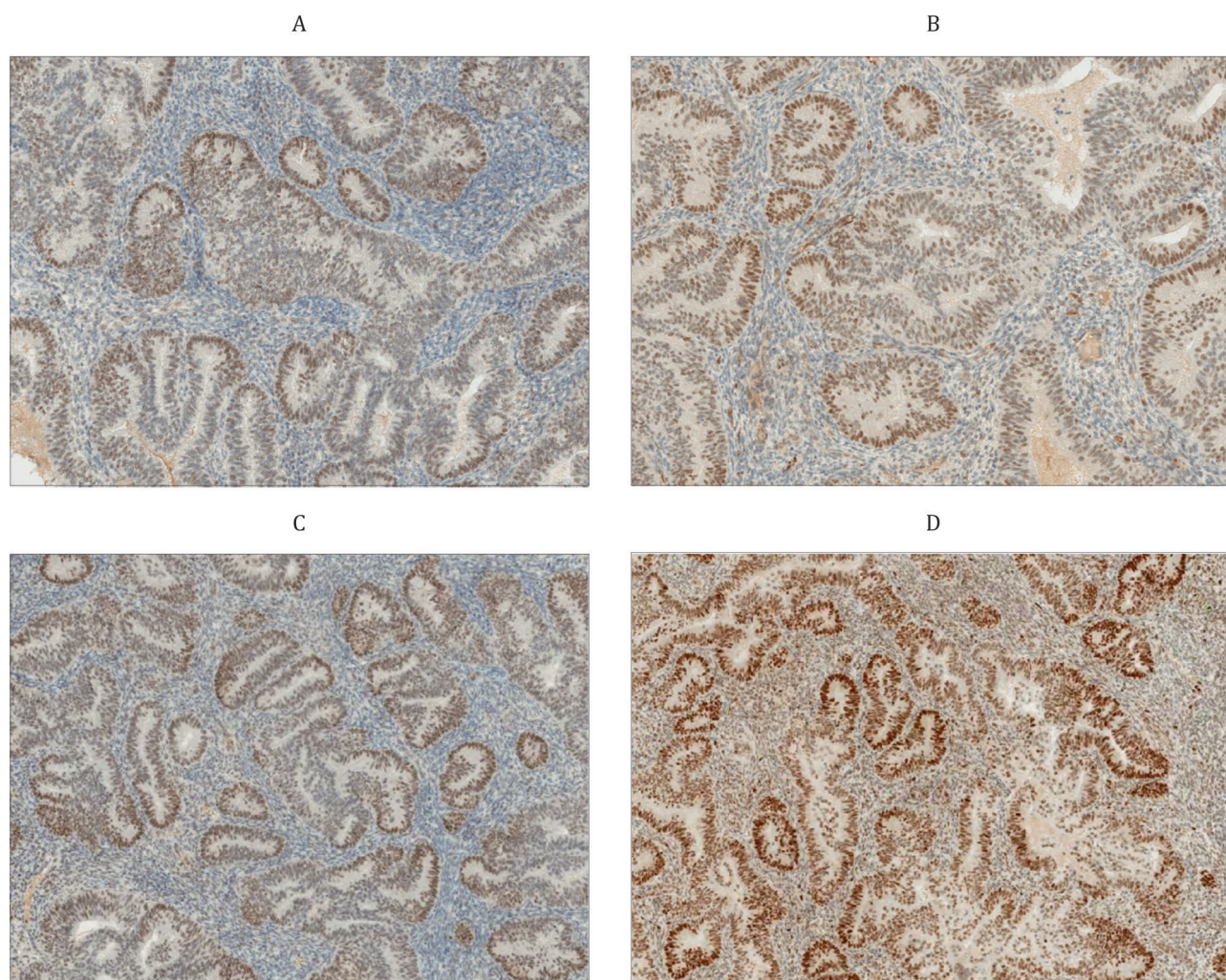


Рис. 3. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR при гиперплазии эндометрия с атипией.

Иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител против:

A – MLH-1 ($\times 100$); B – PMS-2 ($\times 100$); C – MSH-2 ($\times 200$); D – MSH-6 ($\times 200$)

Fig. 3. Expression of receptors to MMR system proteins in endometrial hyperplasia with atypia.

Immunohistochemical method using monoclonal antibodies against:

A – MLH-1 ($\times 100$); B – PMS-2 ($\times 100$); C – MSH-2 ($\times 200$); D – MSH-6 ($\times 200$)

По результатам иммуногистохимического исследования установлено, что средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении MLH-1 равняется 2.3 (0.0; 22.3) % (рис. 4, A), для PMS-2 – 15.6 (0.0; 21.6) % (рис. 4, B). Средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении MSH-2 в образцах эндометрия пациенток данной группы составляет 7.8 (0.0; 13.6) % (рис. 4, C), по отношению к MSH-6 – 11.2 (0.0; 21.6) % (рис. 4, D).

Слизистая оболочка матки женщин, обратившихся с целью планирования беременности (IV группа), соответствовала средней стадии фазы секреции.

При иммуногистохимическом исследовании выявлено, что средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении MLH-1 составляет 86.5

portrait of women with this pathology. Thus, patients with EH and endometrioid adenocarcinoma are characterized by cardiovascular and endocrine comorbidity, as well as by uterine fibroids, benign breast diseases and PID. This is consistent with the data of a number of domestic and foreign studies [19–23].

The described morphological features of the uterine mucosa in patients with EH, endometrioid adenocarcinoma, namely, a decrease in the expression of MMR proteins, are consistent with the results of studies by many authors. In the literature there are data about the structural features of MSI in premalignancies and tumor processes in gastrointestinal pathology, respiratory system diseases [24–26]. Experience has been gained with respect to the type

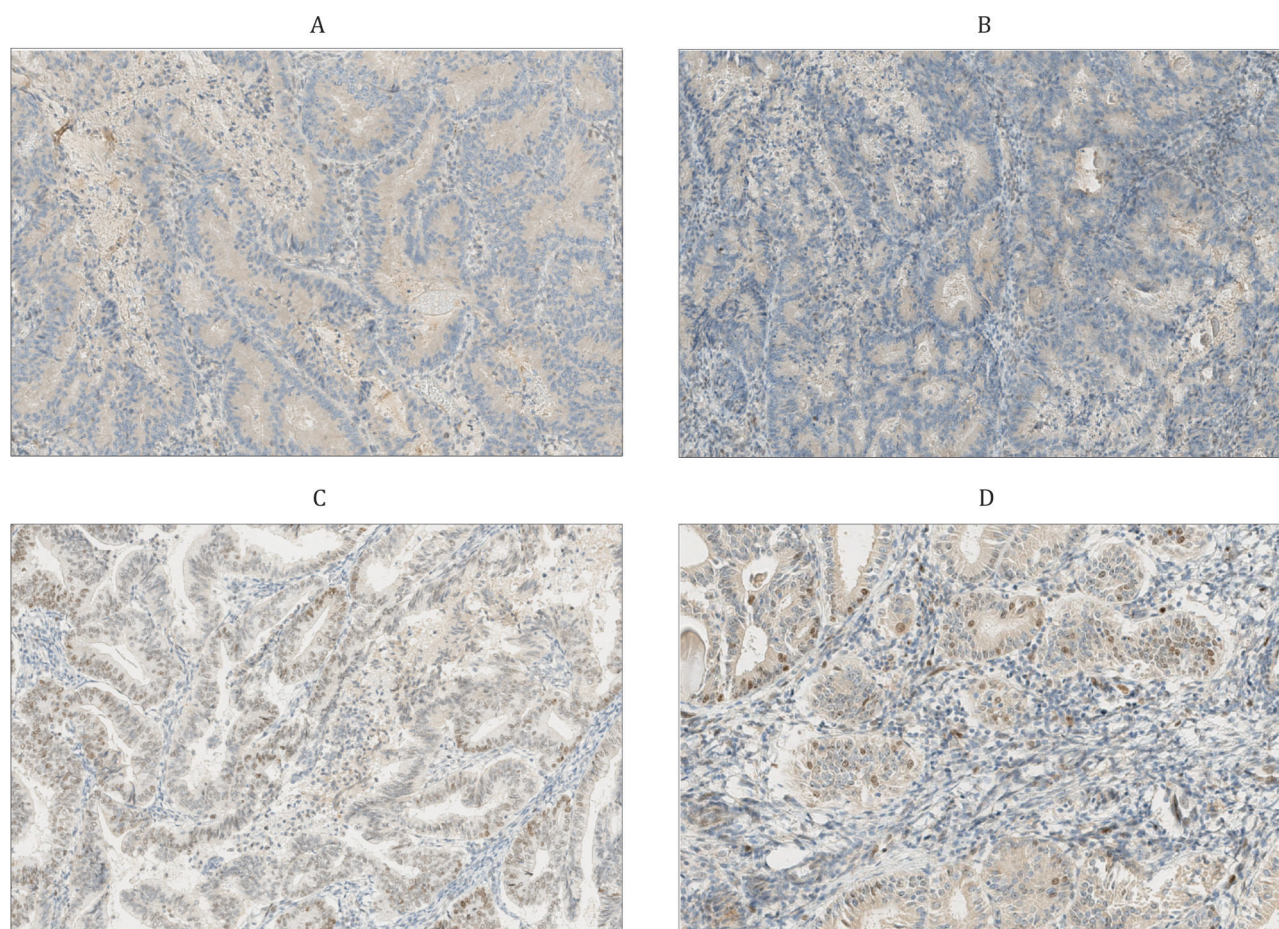


Рис. 4. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR при эндометриоидной аденокарциноме. Иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител против:

A – MLH-1 (×200); B – PMS-2 (×100); C – MSH-2 (×200); D – MSH-6 (×200)

Fig. 4. Expression of receptors to MMR system proteins in endometrioid adenocarcinoma. Immunohistochemical method using monoclonal antibodies against: A – MLH-1 (×200); B – PMS-2 (×100); C – MSH-2 (×200); D – MSH-6 (×200)

(81.0; 92.0) % (рис. 5, A), в отношении PMS-2 – 83.5 (78.0; 87.0) % (рис. 5, B). При оценке средней площади иммунопозитивных структур по отношению к MSH-2 данный показатель равняется 82.3 (66.3; 97.0) % (рис. 5, C), для MSH-6 – 92.5 (89.8; 97.0) % (рис. 5, D).

В табл. 1 представлены результаты иммуногистохимического исследования уровней экспрессии MLH-1, MSH-2, MSH-6 и PMS-2 в образцах эндометрия пациенток изучаемых групп.

Как видно из табл. 1, зарегистрировано статистически значимое снижение уровня экспрессии изучаемых маркеров (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) в образцах эндометрия пациенток с ГЭ без атипии и атипической ГЭ по сравнению с образцами эндометрия средней стадии фазы секреции. Вместе с тем средняя площадь иммунопозитивных структур в эндометрии в отношении изучаемых маркеров при эндометриоидной аденокарциноме статистически зна-

of MSI for therapy of endometrioid adenocarcinoma [27–29]. At the same time, there are no data about the change of MSI in EH as a premalignancy of the endometrium in either domestic or foreign literature. The structural features of MSI revealed by us in EH, both without and with atypia, provide opportunities for further study of the problem of endometrial premalignancies.

CONCLUSION

The majority of EH patients without atypia, patients with atypical EH, endometrioid adenocarcinoma complain of abnormal uterine bleeding, the history of patients of these groups is characterized by cardiovascular and endocrine diseases, and the gynecological history is characterized by uterine fibroids, benign breast diseases and PID.

Samples of the uterine mucosa with atypical hyperplasia and hyperplasia without atypia differ significantly in lower levels of MLH-1, PMS-2,

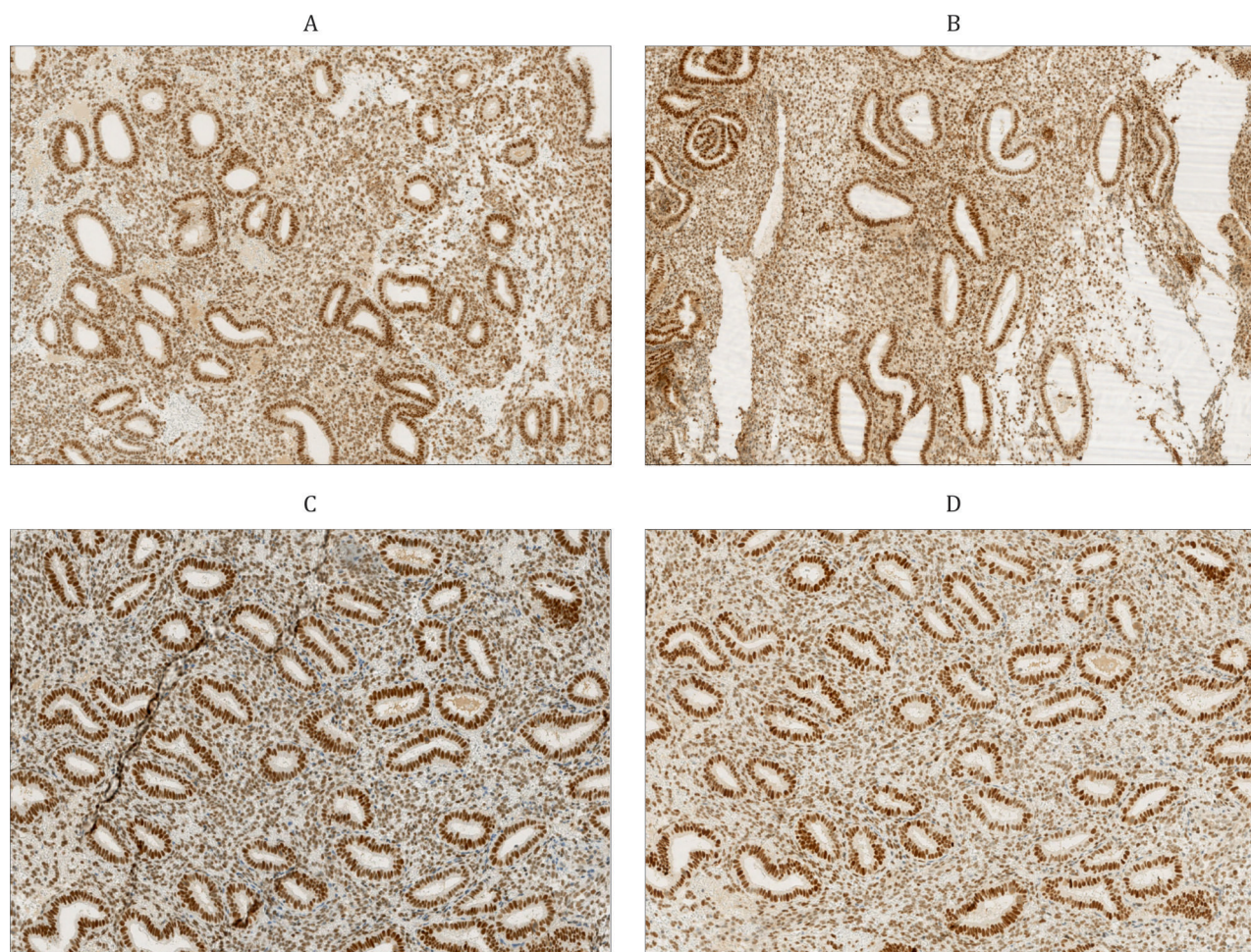


Рис. 5. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR в образцах эндометрия средней стадии фазы секреции. Иммуногистохимический метод с применением моноклональных антител против:

A – MLH-1 (×100); B – PMS-2 (×100); C – MSH-2 (×100); D – MSH-6 (×100)

Fig. 5. Expression of receptors to MMR system proteins in endometrial samples of the mid-secretory phase (group IV). Immunohistochemical method using monoclonal antibodies against:

A – MLH-1 (×100); B – PMS-2 (×100); C – MSH-2 (×100); D – MSH-6 (×100)

чимо ниже, чем в эндометрии при ГЭ без атипии, атипической ГЭ, а также в нормальной эндометрии средней стадии фазы секреции. Кроме того, при атипической ГЭ отмечено статистически значимое снижение уровня экспрессии в эндометрии MLH-1, MSH-2 и MSH-6 в сравнении с эндометрием пациенток с ГЭ без атипии.

Таким образом, на основании результатов исследования представлена сравнительная клиничко-анамнестическая характеристика пациенток с ГЭ и эндометриоидной аденокарциномой, позволяющая составить портрет женщин с данной патологией. Так, для пациенток с ГЭ и эндометриоидной аденокарциномой характерна коморбидность по сердечно-сосудистыми заболеваниями и патологии эндо-

MSH-2 and MSH-6 expression in comparison with the samples of normal endometrium of the mid-secretory phase, and higher expression – in comparison with the endometrioid adenocarcinoma samples. In addition, with atypical EH, a significantly lower level of MLH-1, MSH-2 and MSH-6 expression in the endometrium is recorded compared to hyperplasia of the uterine mucosa without atypia. It is likely that a decrease in the expression of MLH-1, PMS-2, MSH-2 and MSH-6 in endometrial biopsies in EH can be considered as the predictor of premalignant transformation. The above trends require further study in order to develop a program of malignancy risk assessment.

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

Таблица 1. Результаты иммуногистохимического анализа уровня экспрессии MLH-1, MSH-2, MSH-6 и PMS-2 (%) в образцах эндометрия пациенток изучаемых групп**Table 1.** Results of the immunohistochemical study of the level of MLH-1, MSH-2, MSH-6 and PMS-2 expression (%) in endometrial samples of patients of the studied groups

Белок / Protein	I группа / Group I	II группа / Group II	III группа / Group III	IV группа / Group IV
MLH-1	70.0 (34.5; 77.3) $p_{I,II} = 0.03$ $p_{I,III} < 0.01$ $p_{I,IV} < 0.01$	44.6 (19.5; 55.3) $p_{II,III} < 0.01$ $p_{II,IV} < 0.01$	2.3 (0.0; 22.3) $p_{III,IV} < 0.01$	86.5 (81.0; 92.0)
MSH-2	67.4 (54.0; 75.9) $p_{I,II} = 0.03$ $p_{I,III} < 0.01$ $p_{I,IV} < 0.01$	39.2 (31.8; 43.1) $p_{II,III} = 0.01$ $p_{II,IV} < 0.01$	7.8 (0.0; 13.6) $p_{III,IV} < 0.01$	82.3 (66.3; 97.0)
MSH-6	87.2 (61.3; 92.9) $p_{I,II} = 0.04$ $p_{I,III} < 0.01$ $p_{I,IV} < 0.01$	54.9 (50.5; 59.1) $p_{II,III} < 0.01$ $p_{II,IV} < 0.01$	11.2 (0.0; 21.6) $p_{III,IV} < 0.01$	92.5 (89.8; 97.0)
PMS-2	41.8 (24.9; 62.1) $p_{I,II} > 0.05$ $p_{I,III} = 0.01$ $p_{I,IV} < 0.01$	38.5 (27.0; 49.3) $p_{II,III} < 0.01$ $p_{II,IV} < 0.01$	15.6 (0.0; 21.6) $p_{III,IV} < 0.01$	83.5 (78.0; 87.0)

кринных органов, а также по миоме матки, доброкачественным заболеваниям молочных желез и ВЗОМТ. Это согласуется с данными ряда отечественных и зарубежных исследований [19–23].

Описанные морфологические особенности слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ, эндометриоидной аденокарциномой, а именно снижение уровня экспрессии белков системы MMR, согласуются с результатами исследований многих авторов. В литературе есть сведения о структурных особенностях MSI при предопухолевых и опухолевых процессах в случае патологии желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы [24–26]. Накоплен опыт в отношении типа MSI при планировании терапии эндометриоидной аденокарциномы [27–29]. В то же время сведений об изменении MSI при ГЭ как предопухолевом процессе эндометрия ни в отечественной, ни в зарубежной литературе не найдено. Зарегистрированные нами структурные особенности MSI при ГЭ как без атипии, так и атипической предоставляют возможности для дальнейшего изучения проблемы предопухолевых процессов эндометрия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большинство пациенток с ГЭ без атипии, с атипической ГЭ, эндометриоидной аденокарциномой предъявляют жалобы на аномальные

маточные кровотечения, соматический анамнез пациенток данных групп отличается присутствием заболеваний сердечно-сосудистой и эндокринной систем, а для гинекологического анамнеза характерно наличие миомы матки, доброкачественных заболеваний молочных желез и ВЗОМТ.

Образцы слизистой оболочки матки при атипической ГЭ и гиперплазии слизистой оболочки матки без атипии отличаются статистически значимо более низким уровнем экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2 и MSH-6 в сравнении с образцами нормального эндометрия средней стадии фазы секреции и более высоким уровнем экспрессии – в сравнении с образцами эндометриоидной аденокарциномы. Кроме того, при атипической ГЭ регистрируется статистически значимо более низкий уровень экспрессии в эндометрии MLH-1, MSH-2 и MSH-6 по сравнению с гиперплазией слизистой оболочки матки без атипии. Вероятно, снижение уровня экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2 и MSH-6 в биоптатах эндометрия при ГЭ можно рассматривать в качестве предиктора предопухолевой трансформации. Вышеуказанные тенденции требуют дальнейшего изучения с целью разработки программы оценки риска малигнизации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2021. 252 с.
2. Сычевская К.А., Ерохина М.В., Кравченко С.К., Лепеха Л.Н. Нестабильность микросателлитных повторов при неопухолевых заболеваниях легких: взаимосвязь с воспалением // *Практ. пульмонология*. 2021;1:52-60.
3. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии // *Злокачественные опухоли*. 2019;9(4):59-69. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69.
4. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2018;26(2):e15-e21. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000575.
5. Deshpande M., Romanski P.A., Rosenwaks Z., Gerhardt J. Gynecological cancers caused by deficient mismatch repair and microsatellite instability // *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3319. DOI: 10.3390/cancers12113319.
6. Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д. и др. Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение // *Эффективная фармакотерапия*. 2021;17(30):12-17. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17.
7. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A. et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer // *J. Clin. Oncol.* 2019;37(35):3392-3400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
8. Cai L., Sun Y., Wang K. et al. The better survival of MSI subtype is associated with the oxidative stress related pathways in gastric cancer // *Front. Oncol.* 2020;10:1269. DOI: 10.3389/fonc.2020.01269.
9. Мартыанов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетическое тестирование рака толстой кишки: клинические аспекты // *Альманах клин. медицины*. 2022;50(1):1-12. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-002.
10. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. и др. Современные прогностические факторы при колоректальном раке // *Колопроктология*. 2021;20(2):42-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49.
11. Lin A., Zhang J., Luo P. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer // *Front. Immunol.* 2020;11: 20-39. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039.
12. Mastronikolis N., Chrysovergis A., Tsiambas E., Kyrodimos E. Microsatellite instability (MSI) markers in thyroid carcinoma // *J. BUON*. 2021;26(3):1169.
13. Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. и др. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы // *Архив патологии*. 2021;83(1):12-17. DOI: 10.17116/2021830112.

REFERENCES

1. Kaprina A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. (eds.) (2021). *Malignant Neoplasms in Russia in 2020 (Morbidity and Mortality)*. Moscow. 252 p. (In Russ.)
2. Sychevskaya K.A., Erokhina M.V., Kravchenko S.K., Lepekha L.N. Instability of microsatellite repeats in non-tumor lung diseases: association with inflammation. *Practical Pulmonology*. 2021;1:52-60. (In Russ.)
3. Tryakin A.A., Fedyanin M.Yu., Tsukanov A.S. et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant Tumours*. 2019;9(4):59-69. DOI: 10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69. (In Russ.)
4. Chang L., Chang M., Chang H.M., Chang F. Microsatellite instability: a predictive biomarker for cancer immunotherapy. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.* 2018;26(2):e15-e21. DOI: 10.1097/PAI.0000000000000575.
5. Deshpande M., Romanski P.A., Rosenwaks Z., Gerhardt J. Gynecological cancers caused by deficient mismatch repair and microsatellite instability. *Cancers (Basel)*. 2020;12(11):3319. DOI: 10.3390/cancers12113319.
6. Musaelyan A.A., Ohanyan K.A., Nazarov V.D. et al. Microsatellite instability in gastric cancer: basic and clinical application. *Effective Pharmacotherapy*. 2021;17(30):12-17. DOI: 10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17. (In Russ.)
7. Pietrantonio F., Miceli R., Raimondi A. et al. Individual patient data meta-analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J. Clin. Oncol.* 2019;37(35):3392-3400. DOI: 10.1200/JCO.19.01124.
8. Cai L., Sun Y., Wang K. et al. The better survival of MSI subtype is associated with the oxidative stress related pathways in gastric cancer. *Front. Oncol.* 2020;10:1269. DOI: 10.3389/fonc.2020.01269.
9. Martyanov A.S., Kuligina E.Sh., Romanko A.A., Imyanitov E.N. Molecular genetic testing in colon cancer: clinical aspects. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(1):1-12. DOI: 10.18786/2072-0505-2022-50-002. (In Russ.)
10. Kit O.I., Gevorkyan Yu.A., Soldatkina N.V. et al. Prognostic factors in colorectal cancer. *Koloproktologia*. 2021;20(2):42-49. DOI: 10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49. (In Russ.)
11. Lin A., Zhang J., Luo P. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer. *Front. Immunol.* 2020;11: 20-39. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02039.
12. Mastronikolis N., Chrysovergis A., Tsiambas E., Kyrodimos E. Microsatellite instability (MSI) markers in thyroid carcinoma. *J. BUON*. 2021;26(3):1169.
13. Kuznetsova O.A., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu. et al. Immunohistochemical study of MSI markers in breast cancer. *Arhiv Patologii*. 2021;83(1):12-17. DOI: 10.17116/2021830112. (In Russ.)
14. Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Kazachkova E.A. et al. (2019). *Pathomorphology of Premalignancies, Tumor-like Lesions and Endometrial Carcinomas. Guideline for Students of the System of Advanced Professional Education in the Specialties "Pathological*

14. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Казачкова Э.А. и др. Патоморфология предопухолевых процессов, опухолеподобных поражений и карцином эндометрия: учеб. пособие для слушателей системы дополнительного профессионального образования по специальностям «патологическая анатомия» и «акушерство и гинекология». Челябинск, 2019. 127 с.
15. Lax S.F., Mutter G.L. Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia // WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours / I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds). IARC Publications. Lyon, 2020. P. 250–251.
16. Мусаелян А.А., Назаров В.Д., Будникова А.С. и др. Клинико-морфологический портрет опухолей с микросателлитной нестабильностью // Успехи молекулярной онкологии. 2021;8(2):52-59. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59.
17. Кондриков Н.И., Барина И.В. Патология матки. Руководство для врачей. М.: Практ. медицина, 2019. 352 с.
18. Меркулов Г.А. Курс патологоанатомической техники. Л., 1961. 340 с.
19. Артеменко Ю.С., Хамошина М.Б., Рябова В.А., Зюкина З.В. Ожирение у женщин: актуальные аспекты нарушений репродуктивного здоровья // Мед. совет. 2022;16(5):32-39. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39.
20. Дубик М.М. Факторы риска развития рака молочной железы // Scientist. 2022;1(19):19-21.
21. Оразов М.Р., Михалева Л.М., Муллина И.А. Гиперплазия эндометрия: современный взгляд на проблему // Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2022;3(37):62-65. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-3-62-67.
22. Iversen M.L., Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018;222:171-175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.026.
23. Sletten E.T., Arnes M., Lyså L.M. et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study // BJOG. 2019;126(7):936-943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.
24. Донченко Д.В., Рагимов В.А., Дехисси Е.И., Станович У.С. Патогенетические аспекты предрака толстой кишки: ключ к решению проблемы колоректальной аденокарциномы // Вестн. Рос. науч. центра рентгенодиагностики. 2019;19(3):1-18.
25. van Velzen M.J.M., Derks S., van Grieken N.C.T. et al. MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma // Cancer Treat. Rev. 2020;86:102024. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102024.
26. Cheng X., Wang X., Nie K. et al. Systematic pan-cancer analysis identifies TREM2 as an immunological and prognostic biomarker // Front. Immunol. 2021;12:646523. DOI: 10.3389/fimmu.2021.646523.
27. Королёва Е.И., Мусаелян А.А., Назаров В.Д. и др. Молекулярно-генетические особенности рака эндометрия и их взаимосвязь с клинико-морфологическими характеристиками // Молекулярная медицина. 2022;20(3):34-40. DOI: 10.29296/24999490-2022-03-06.
- anatomy” and “Obstetrics and Gynecology.” Chelyabinsk. 127 p. (In Russ.)
15. Lax S.F., Mutter G.L. Endometrial atypical hyperplasia/endometrioid intraepithelial neoplasia. In I.A. Cree, J. Ferlay, R. Jakob et al. (eds.) (2020). WHO Classification of Tumours. 5th ed. Female Genital Tumours. IARC Publications. Lyon. P. 250–251.
16. Musaelyan A.A., Nazarov V.D., Budnikova A.S. et al. Clinical and morphological portrait of tumors with microsatellite instability. Advances in Molecular Oncology. 2021;8(2):52-59. DOI: 10.17650/2313-805X-2021-8-2-52-59. (In Russ.)
17. Kondrikov N.I., Barinova I.V. (2019). Pathology of the Uterus. Guide for Doctors. Moscow. 352 p. (In Russ.)
18. Merkulov G.A. (1961). Course of Pathoanatomical Technique. Leningrad. 340 p. (In Russ.)
19. Artemenko Y.S., Khamoshina M.B., Ryabova V.A., Zyukina Z.V. Obesity in women: current aspects of reproductive health disorders. Meditsinskiy Sovet. 2022;16(5):32-39. DOI: 10.21518/2079-701X-2022-16-5-32-39. (In Russ.)
20. Dubik M.M. Breast cancer risk factors. Scientist. 2022;1(19):19-21. (In Russ.)
21. Orazov M.R., Mikhaleva L.M., Mullina I.A. Endometrial hyperplasia: a modern view of the problem. Obstetrics and Gynecology. News. Opinions. Education. 2022;3(37):62-65. DOI: 10.33029/2303-9698-2022-10-3-62-67. (In Russ.)
22. Iversen M.L., Dueholm M. Complex non atypical hyperplasia and the subsequent risk of carcinoma, atypia and hysterectomy during the following 9–14 years. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2018;222:171-175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.01.026.
23. Sletten E.T., Arnes M., Lyså L.M. et al. Significance of progesterone receptors (PR-A and PR-B) expression as predictors for relapse after successful therapy of endometrial hyperplasia: a retrospective cohort study. BJOG. 2019;126(7):936-943. DOI: 10.1111/1471-0528.15579.
24. Donchenko D.V., Rahimov V.A., Denisse E.I., Stanovjevic U.S. Pathogenetic aspects of precancerous colon: the key to solving the problem of colorectal adenocarcinoma. Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology. 2019;19(3):1-18. (In Russ.)
25. van Velzen M.J.M., Derks S., van Grieken N.C.T. et al. MSI as a predictive factor for treatment outcome of gastroesophageal adenocarcinoma. Cancer Treat. Rev. 2020;86:102024. DOI: 10.1016/j.ctrv.2020.102024.
26. Cheng X., Wang X., Nie K. et al. Systematic pan-cancer analysis identifies TREM2 as an immunological and prognostic biomarker. Front. Immunol. 2021;12:646523. DOI: 10.3389/fimmu.2021.646523.
27. Koroleva E.I., Musaelyan A.A., Nazarov V.D. et al. Molecular markers of endometrial carcinoma and associated clinicopathological features. Molecular Medicine. 2022;20(3):34-40. DOI: 10.29296/24999490-2022-03-06. (In Russ.)
28. Rumyantsev A.A. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. Tumors of Female Reproductive System. 2022;18(2):119-126. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126. (In Russ.)
29. Roudko V., Cimen Bozkus C., Greenbaum B. et al. Lynch syndrome and MSI-H cancers: from mechanisms

28. Румянцев А.А. Рациональная последовательность терапии распространенного и метастатического рака эндометрия // Опухоли женской репродуктивной системы. 2022;18(2):119-126. DOI: 10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126
29. Roudko V., Cimen Bozkus C., Greenbaum B. et al. Lynch syndrome and MSI-H cancers: from mechanisms to “off-the-shelf” cancer vaccines // Front. Immunol. 2021;12:757-804. DOI: 10.3389/fimmu.2021.757804.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казачков Евгений Леонидович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-2008-7671.

Затворницкая Александра Вадимовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-9245-3749.

Казачкова Элла Алексеевна – д-р мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0002-1175-4479.

Воропаева Екатерина Евгеньевна – д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры патологической анатомии и судебной медицины им. проф. В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия. ORCID: 0000-0003-0800-3380.

to “off-the-shelf” cancer vaccines. *Front. Immunol.* 2021;12:757-804. DOI: 10.3389/fimmu.2021.757804.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeny L. Kazachkov – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-2008-7671.

Alexandra V. Zatvornitskaya – Cand. Sci. (Med.), Assistant, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-9245-3749.

Ella A. Kazachkova – Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1175-4479.

Ekaterina E. Voropaeva – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor, V.L. Kovalenko Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia. ORCID: 0000-0003-0800-3380.