

УДК 618.145

<https://doi.org/10.52420/umj.24.2.71><https://elibrary.ru/JDGSPP>

Изменение ядрышковой активности в условиях микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке матки при предраке и раке эндометрия

Александра Вадимовна Затворницкая[✉], Евгений Леонидович Казачков,
Элла Алексеевна Казачкова

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

✉ monostyle@list.ru

Аннотация

Актуальность. Анализ гистохимических характеристик пролиферативной активности эндометрия в случае микросателлитной нестабильности в образцах эндометрия у женщин с предраковыми изменениями является важным для клинической практики. Это исследование может помочь в более точной оценке риска малигнизации и выборе оптимальной стратегии наблюдения и лечения для пациенток с такой патологией.

Цель исследования — анализ состояния ядрышковых организаторов при наличии микросателлитной нестабильности в эндометриальной ткани у женщин, страдающих от предрака и рака тела матки, с сопоставлением данных.

Материалы и методы. В рамках работы проведено ретроспективное нерандомизированное исследование, осуществленное в один этап, с использованием гистологических, иммуногистохимических методов, а также статистического анализа.

Результаты. Установлено, что активность ядрышковых организаторов усиливается при микросателлитной нестабильности, что указывает на активизацию внутриклеточного белкового синтеза. Вышеуказанное содействует увеличению пролиферативного потенциала эпителиоцитов железистого и стромального компонентов эндометрия в условиях гиперплазии и карциномы.

Заключение. Представленные результаты могут служить в качестве дополнительного критерия при выборе тактики лечения пациенток с предраковыми изменениями и раком эндометрия.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, эндометриоидная аденокарцинома, ядрышковые организаторы, микросателлитная нестабильность, канцеропревенция

Конфликт интересов. Е. Л. Казачков и Э. А. Казачкова — члены редакционной коллегии «Уральского медицинского журнала»; оба не принимали участия в рассмотрении и рецензировании материала, а также принятии решения о его публикации. А. В. Затворницкая заявляет об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципами этики. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Южно-Уральского государственного медицинского университета (протокол № 6 от 9 сентября 2024 г.). Исследование проведено в соответствии с этическими стандартами, изложенными в Хельсинкской декларации. Пациентками оформлено анонимное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в открытых источниках.

Для цитирования: Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А. Изменение ядрышковой активности в условиях микросателлитной нестабильности в слизистой оболочке матки при предраке и раке эндометрия // Уральский медицинский журнал. 2025. Т. 24, № 2. С. 71–83. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.71>. EDN: <https://elibrary.ru/JDGSPP>.

Changes in Nucleolar Activity Under Conditions of Microsatellite Instability in the Uterine Mucosa in Precancer and Endometrial Cancer

Alexandra V. Zatvornickaya✉, Evgeniy L. Kazachkov, Ella A. Kazachkova

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

✉ monostyle@list.ru

Abstract

Introduction. The study of histochemical features of the proliferative activity of the endometrium in conditions of microsatellite instability in the endometrium in women with precancerous damage to the mucous membrane is of clinical interest for determining the prognosis of malignancy and tactics of managing patients with this pathology.

The aim of the study was to analyze the state of the nucleolar organizer system in conditions of microsatellite instability in the uterine mucosa in patients with precancer and endometrial cancer in a comparative aspect.

Materials and methods. A one-stage non-randomized retrospective study was performed using histological, immunohistochemical and statistical methods.

Results. An increase in the activity of nucleolar organizers was established in microsatellite instability, indicating an increase in protein-synthetic activity in cells and, as a consequence, the proliferative potential of glandular epithelial cells and endometrial stromal cells in its hyperplasia and carcinoma.

Conclusion. The obtained results can be used as an additional factor in determining the tactics of managing patients with precancer and endometrial cancer.

Keywords: endometrial hyperplasia, endometrioid adenocarcinoma, nucleolar organizers, microsatellite instability, cancer prevention

Conflict of interest. Evgeniy L. Kazachkov and Ella A. Kazachkova are an editorial board members of *Ural Medical Journal*, and they did not participate in reviewing the material or making a decision about its publication. Alexandra V. Zatvornickaya declares the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the South Ural State Medical University (protocol No. 6 dated 9 September 2024). The study was conducted in accordance with the ethical standards outlined in the Declaration of Helsinki. The patients provided anonymous informed consent to participate in the study and publish the results in open sources.

For citation: Zatvornickaya AV, Kazachkov EL, Kazachkova EA. Changes in nucleolar activity under conditions of microsatellite instability in the uterine mucosa in precancer and endometrial cancer. *Ural Medical Journal*. 2025; 24(2):71–83. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.24.2.71>. EDN: <https://elibrary.ru/JDGSP>.

© Затворницкая А. В., Казачков Е. Л., Казачкова Э. А., 2025

© Zatvornickaya A. V., Kazachkov E. L., Kazachkova E. A., 2025

Введение

Эндометрий — быстро трансформирующаяся ткань, которая претерпевает изменения в течение всего менструального цикла под воздействием стероидных гормонов [1]. Дисбаланс гормональной регуляции репродуктивной системы женщины, связанный с комплексным воздействием различных факторов [2, 3], может обусловить развитие гиперплазии эндометрия (ГЭ). При этом прогнозирование вариантов течения ГЭ, характеризующейся высоким риском рецидивирования и являющейся общепризнанным предшественником истинных опухолевых трансформаций [4, 5], дает возможность проведения системы мероприятий, лежащих в основе эндометриальной канцеропревенции [6, 7].

В условиях физиологических и патологических изменений основным показателем, по которому следует судить о функциональной активности клетки, считается деятельность ядрышковых организаторов (ЯО) [8, 9] — участков в структуре ядра, способных интенсивно взаимодействовать с коллоидным серебром. Именно вокруг этих участков в процессе телофазы формируется новое ядрышко [10, 11]. Анализ состояния ЯО обычно выполняется для оценки белково-синтетической функции клеток и продолжительности клеточного цикла, определения степени дифференцировки клеток, их пролиферативного потенциала, функциональной нагрузки на клеточные комплексы [12–15].

В последние годы показано, что при прогрессировании предопухолевых процессов, их трансформации в истинные новообразования происходит накопление мутаций в геномных микросателлитах, что ведет к состоянию генетической или микросателлитной нестабильности (*англ.* Microsatellite Instability, MSI). При этом убедительно проиллюстрирована роль MSI в виде нарушений системы репарации неспаренных оснований (*англ.* Mismatch Repair, MMR) в онкогенезе ряда новообразований человека [16–20]. Уместно предположить, что при MSI в эндометрии происходит и трансформация активности ЯО в компонентах ядра клеток железистого и стромального компартментов эндометрия. Однако информации об изменении гистохимических характеристик ядрышковой активности эндометриальных клеток при MSI у женщин с предраковыми изменениями и карциномой эндометрия мы не нашли в доступных источниках. Это может представлять определенный фундаментальный и прикладной интерес в плане определения прогностических маркеров прогрессирования ГЭ и малигнизации, которое, в свою очередь, способно стать стратегической основой для разработки тактики ведения пациенток с указанной патологией.

Цель исследования заключается в анализе состояния ЯО при наличии MSI в эндометриальной ткани у женщин, страдающих от предрака и рака тела матки, с сопоставлением данных.

Материалы и методы

Проведено ретроспективное исследование, не являющееся рандомизированным, с использованием методов гистологического, иммуногистохимического и статистического анализов. Исследование начато в 2024 г., когда были изучены особенности MSI при предопухолевых и опухолевых процессах эндометрия в сравнительном аспекте [21].

В ходе гистологического исследования биопсийного материала эндометрия отобрано 90 случаев, распределенных на три группы: I группа включала в себя 30 женщин с ГЭ без атипии; II — 30 пациенток с атипичной гиперплазией слизистой оболочки матки; III — 30 женщин, в образцах эндометрия которых регистрировалась эндометриоидная аденокарцинома высокой (G1) и умеренной (G2) степеней дифференциации. Перед включением в исследование пациентками оформлялось анонимное информированное согласие на участие в исследовании и публикацию результатов в открытых источниках. Возраст женщин из групп исследования составлял от 18 до 65 лет. Пациентки отрицали использование гормональной терапии, включая комбинированные оральные контрацептивы, в течение последних 6 месяцев. В исследование не вошли женщины с аденомиозом, миомой матки, требующей хирургического вмешательства, онкологическими заболеваниями другой локализации.

Из парафиновых блоков на микротоме нами выполнены срезы толщиной 5 мкм с последующей депарафинизацией. На следующем этапе, согласно общепринятой методике,

срезы окрашивались с использованием гематоксилина и эозина [22]. Далее с использованием автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (США) на отсканированных микропрепаратах проводилось исследование структуры железистых и стромальных структур эндометрия у пациенток из исследуемых групп. Помимо этого, уточнялась степень дифференцировки эндометриоидной карциномы, проводилось исследование различных морфометрических показателей: площади, периметров, максимальных и минимальных диаметров ядер и клеток [23].

Иммуногистохимическая окраска выполнялась с использованием мышиных моноклональных антител типа Ready to Use в автоматическом режиме в иммуногистостейнере Ventana BenchMark Xt (Ventana Medical Systems Inc., США). Экспрессия антигенов системы MMR в эндометрии оценивалась с использованием моноклональных антител к MLH1 (клон G168-728, Cell Marque, США), MSH2 (клон G 219-11-29, Cell Marque, США), MSH6 (клон 44, Cell Marque, США) и PMS2 (клон MRQ-28, Cell Marque, США). Критерием оценки экспрессии вышеуказанных маркеров стала регистрация коричневого окрашивания в структурах ядерного и цитоплазматического компонентов клетки в железах и стромах эндометрия. Электронные сканы микропрепаратов, полученные с помощью сканирующего микроскопа Pannoramic 250 (3DHISTECH, Венгрия), использованы для автоматизированного подсчета клеток с позитивным окрашиванием. Эти сканы анализировались с помощью бесплатного программного обеспечения для цифровой обработки изображений QuPath для расчета позитивно окрашенных клеток на всей площади микропрепарата с применением алгоритма классификации пикселей [24, 25].

Согласно последним данным [26, 27], образцы тканей, в которых выявлена экспрессия генов системы MMR или наблюдается отсутствие экспрессии какого-либо из белков в парах MSH2-MSH6 или PMS2-MLH1 на основании иммуногистохимического анализа, считались микросателлитно стабильными. Образцами с признаками MSI считались биоптаты, в которых выявлен дефицит экспрессии двух и более белков системы MMR.

На следующем этапе подготовлены ступенчатые серийные срезы толщиной 5 мкм. Оценка состояния ЯО проводилась с использованием 50 %-го коллоидного раствора нитрата серебра по методике Дж. Крокера и П. Нара (*англ.* J. Crocker and P. Nar) [28]. Области, образующие ядрышки в интерфазных хромосомах, были окрашены в черный цвет. В этом случае ядрышковые районы интерфазных хромосом окрашивались в черный цвет. Для анализа активности ЯО в образцах слизистой оболочки матки проводился подсчет количества интра- и экстрануклеолярных аргирофильных включений (AgNORs¹), а также исследовалась их площадь в железистом и стромальном компартментах эндометрия на 100 клеток с расчетом медианы (*англ.* Median, Me) и значений первого и третьего квартилей (*англ.* First and Third Quartiles, Q₁ & Q₃) [29]. Дополнительно у пациентов, входящих в исследуемые группы, фиксировались количество гранул и соотношение общей площади ЯО к площади ядер эпителиальных клеток эндометрия. Согласно рекомендациям Дж. Крокера и др. (*англ.* J. Crocker et al.) [30], клетки классифицировались на три типа в зависимости от расположения ЯО: для клеток I типа характерны полностью окрашенные ядрышки или же положение серебряных гранул только внутри ядра (клетки в состоянии покоя); II тип клеток отличается присутствием гранул как внутри ядрышек, так и интрануклеарно (клетки в состоянии пролиферации); при III типе клеток множества свободных серебряных депозитов

¹ AgNORs — аргирофильные белки области ядрышковых организаторов (*англ.* Argyrophilic Proteins Quantification in Nucleolar Organizer Region).

располагаются интрануклеарно в различных вариациях, при этом ядрышки не различаются (злокачественные клетки).

Обработка статистических данных выполнена с использованием программы Statistica 13 (StatSoft, США). Количественные характеристики представлены в виде $Me [Q_1; Q_3]$. Для сравнения двух групп применялись статистические методы непараметрического анализа, в частности тест Манна — Уитни. При анализе более чем двух независимых групп применялся тест Краскела — Уоллиса. При проведении множественных сравнений была предусмотрена поправка Бонферрони. Анализ долей по номинальным признакам осуществлялся на основе таблиц сопряженности с расчетом χ^2 -критерия Пирсона, дополнительно применялась поправка Йетса. Данные представлены абсолютным числом случаев и процентом от размера выборки. Различия считались статистически значимыми при вероятности ошибки $p < 0,050$ [31].

Результаты

При анализе результатов иммуногистохимического исследования тканевых биоптатов обнаружено, что среди пациенток с ГЭ без атипии (I группа) во всех случаях (30/30 (100 %)) наблюдалась стабильность микросателлитов, что свидетельствует об отсутствии дефектов в системе MMR. У 6/30 (20,0 %) женщин, страдающих ГЭ с атипией (II группа), в биоптатах регистрировались различные варианты поломки системы MMR: из них дефект экспрессии установлен в 1/6 (16,7 %) наблюдении в паре белков MSH2-MSH6, а в 5/6 (83,3 %) — PMS2-MLH1. В III группе (эндометриоидная аденокарцинома) MSI зарегистрирована у 11/30 (36,7 %) пациенток, что было статистически значимо чаще по сравнению с I и II группами ($\chi^2 = 10,42$; $p = 0,0003$). В абсолютном большинстве наблюдений MSI у женщин III группы обнаружен дефект экспрессии PMS2-MLH1 (9/11 (81,8 %)), тогда как отсутствие экспрессии в паре белков MSH2-MSH6 отмечено лишь у 2/11 (18,2 %) пациенток.

Морфометрическое изучение площади и периметра ядер и клеток, их наибольшего и наименьшего размеров, ядерно-цитоплазматического отношения проведено в железистом (табл. 1) и стромальном (табл. 2) компонентах эндометрия отдельно.

Таблица 1

Морфометрические показатели клеток железистого компонента эндометрия пациенток исследуемых групп, $Me [Q_1; Q_3]$

Морфометрические показатели	I группа (ГЭ без атипии; $n = 30$)	II группа (ГЭ с атипией; $n = 30$)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; $n = 30$)	p_{I-III}
Площадь ядра, $\mu\text{м}^2$	20,5 [14,5; 25,3]	23,4 [21,3; 27,5]	26,7 [21,3; 30,8]	0,564
Периметр ядра, $\mu\text{м}$	19,0 [17,6; 23,4]	20,7 [17,6; 23,8]	24,3 [19,7; 28,6]	0,631
Наибольший диаметр ядра, $\mu\text{м}$	78,5 [64,4; 83,4]	76,8 [71,2; 81,2]	77,8 [71,2; 81,2]	0,572
Наименьший диаметр ядра, $\mu\text{м}$	9,1 [4,3; 13,2]	8,6 [6,5; 9,1]	8,1 [6,5; 12,3]	0,643
Площадь клетки, $\mu\text{м}^2$	60,8 [55,4; 67,2]	71,0 [65,5; 74,3]	78,9 [71,2; 83,4]	0,625
Периметр клетки, $\mu\text{м}$	30,8 [28,8; 34,5]	33,4 [28,6; 36,4]	36,8 [29,1; 41,2]	0,642
Наибольший диаметр клетки, $\mu\text{м}$	125,7 [110,1; 134,5]	154,7 [148,2; 160,2]	176,9 [169,8; 181,2]	0,663
Наименьший диаметр клетки, $\mu\text{м}$	21,7 [18,7; 23,4]	21,0 [17,6; 24,4]	21,3 [15,4; 27,6]	0,561
Ядерно-цитоплазматическое отношение	0,34 [0,31; 0,4]	0,32 [0,3; 0,34]	0,32 [0,31; 0,33]	0,572

Таблица 2

Морфометрические показатели клеток стромального компонента эндометрия пациенток исследуемых групп, Ме [Q₁; Q₃]

Морфометрические показатели	I группа (ГЭ без атипии; n = 30)	II группа (ГЭ с атипией; n = 30)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; n = 30)	p _{I-III}
Площадь ядра, мкм ²	25,6 [23,4; 28,6]	21,5 [18,6; 25,6]	23,2 [19,3; 27,5]	0,425
Периметр ядра, мкм	20,9 [17,5; 24,5]	18,65 [14,5; 21,3]	20,7 [15,4; 24,3]	0,531
Наибольший диаметр ядра, мкм	61,5 [58,7; 66,3]	78,7 [73,5; 87,6]	67,8 [62,3; 71,2]	0,476
Наименьший диаметр ядра, мкм	8,6 [5,4; 15,6]	11,3 [5,6; 17,6]	8,1 [6,3; 12,3]	0,653
Площадь клетки, мкм ²	73,4 [68,2; 79,3]	66,4 [59,1; 71,1]	71,1 [65,4; 78,2]	0,754
Периметр клетки, мкм	33,8 [29,5; 36,4]	31,9 [26,0; 38,7]	33,1 [27,5; 38,8]	0,532
Наибольший диаметр клетки, мкм	189,1 [172,2; 199,8]	164,9 [155,6; 171,3]	173,8 [165,4; 183,2]	0,354
Наименьший диаметр клетки, мкм	23,0 [17,3; 28,5]	27,8 [22,2; 32,4]	24,6 [17,5; 31,4]	0,576
Ядерно-цитоплазматическое соотношение	0,35 [0,33; 0,38]	0,33 [0,32; 0,34]	0,32 [0,31; 0,33]	0,687

Как видно из табл. 1, при анализе большинства морфометрических показателей в железистом компоненте эндометрия отмечается тенденция их увеличения в ряде от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и эндометриоидной аденокарциноме. Аналогичные морфометрические характеристики зафиксированы и в клетках стромы эндометрия (табл. 2). Тем не менее, эти особенности отмечались только на уровне тенденции и не продемонстрировали статистически значимых различий ни в железистом, ни в стромальном компартментах эндометрия ($p > 0,050$).

Показатели активности ЯО клеток железистого компонента эндометрия пациенток исследуемых групп представлены в табл. 3.

Таблица 3

Показатели активности районов ЯО клеток железистого компонента эндометрия пациенток исследуемых групп, Ме [Q₁; Q₃]

Показатели активности ЯО	I группа (ГЭ без атипии; n = 30)	II группа (ГЭ с атипией; n = 30)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; n = 30)	p
Площадь ядра, мкм ²	20,5 [14,5; 25,3]	23,4 [21,3; 27,5]	26,7 [21,3; 30,8]	p _{I-III} = 0,597
Среднее количество ЯО	3,7 [2,8; 3,8]	6,7 [6,4; 7,1]	11,3 [9,8; 12,3]	p _{I-II} = 0,040 p _{I-III} = 0,020 p _{II-III} = 0,030
Соотношение площади ядра к количеству ЯО	5,5 [3,9; 6,7]	3,5 [3,3; 3,9]	2,4 [2,2; 2,5]	p _{I-II} = 0,040 p _{I-III} = 0,020 p _{II-III} = 0,030
Средняя площадь ЯО, мкм ²	8,9 [7,8; 9,2]	11,2 [10,9; 11,9]	15,6 [14,9; 16,2]	p _{I-III} = 0,643
Соотношение площади ядра к средней площади ЯО	2,3 [1,9; 2,8]	2,1 [2,0; 2,3]	1,7 [1,4; 1,9]	p _{I-III} = 0,573

По данным табл. 3, в железистом компоненте образцов эндометрия наблюдается статистически значимое увеличение среднего количества ЯО, а также снижение соотношения

между площадью ядра и количеством ЯО (от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и эндометриальной аденокарциноме).

В процессе анализа собранных данных с учетом модели градации, предложенной Дж. Крокером и др. [30], выявлено, что среди женщин, страдающих ГЭ без атипии (I группа), во всех без исключения биоптатах ЯО располагались в ядрышках равномерно по всей площади среза, имели округлую форму, ровные и четкие границы, что соответствовало структурным характеристикам покоящихся клеток I типа (рис. 1).

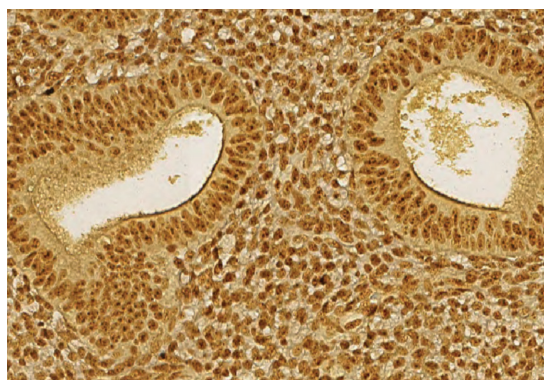


Рис. 1. Определение AgNORs в биоптатах слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ без атипии (I группа) с применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (покоящиеся клетки I типа по Дж. Крокеру и др. [30]). Окраска — импрегнация 50 %-м коллоидным раствором серебра; $\times 400$

При ГЭ с атипией (II группа) в образцах эндометрия доля покоящихся клеток I типа составляла 60 %, тогда как в 40 % случаев ЯО регистрировались как в составе ядрышек, так перинуклеолярно со свободным расположением по ядру в виде разновеликих AgNORs, что было характерно для пролиферирующих клеток II типа (рис. 2). Следует отметить, что в каждом втором образце (15/30 (50,0 %)) с наличием в железистом компоненте эндометрия клеток II типа регистрировалась MSI в парах белков MSH2-MSH6 либо PMS2-MLH1.

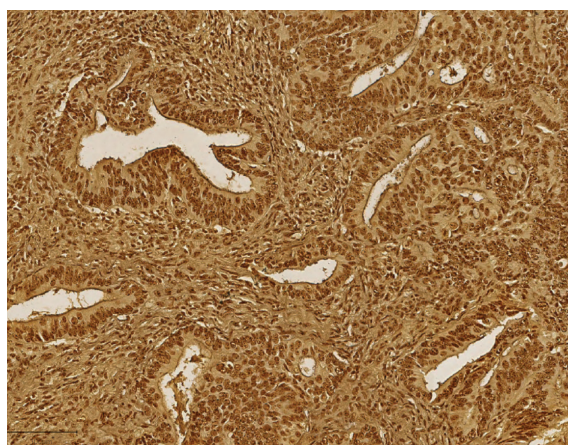


Рис. 2. Определение AgNORs в биоптатах слизистой оболочки матки у пациенток с ГЭ с атипией (II группа) с применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (пролиферирующие клетки II типа по Дж. Крокеру и др. [30]). Окраска — импрегнация 50 %-м коллоидным раствором серебра; $\times 400$

В случае эндометриоидной аденокарциномы (III группа) обнаружено, что 10 % эпителиальных клеток желез относилось к покоящимся, обозначенным как I тип; 30 % — пролиферирующие клетки, т.е. клетки II типа; 60 % продемонстрировали морфологические характеристики, свойственные опухолевым клеткам III типа, в них присутствовали многочисленные ЯО, а серебряные депозиты имели разнообразные размеры и формы, свободно распределяясь в ядре, при этом ядрышки не дифференцировались (рис. 3). В III группе пациенток дефект экспрессии генов системы MMR отмечен в 11/30 (36,7 %) наблюдениях.

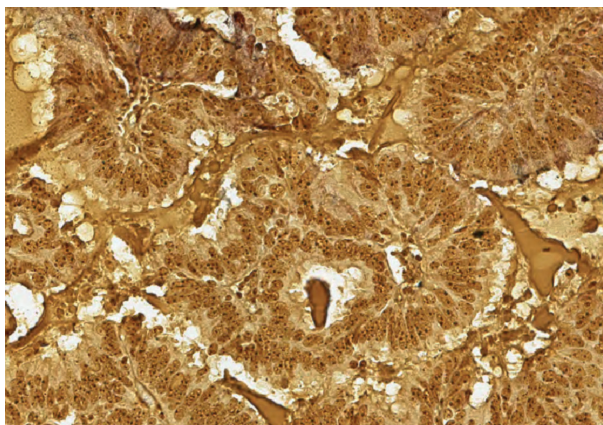


Рис. 3. Определение AgNORs в биоптатах слизистой оболочки матки у пациенток с эндометриоидной аденокарциномой (III группа) с применением автоматизированного алгоритма подсчета QuPath (опухолевые клетки III типа по Дж. Крокеру и др. [30]). Окраска — импрегнация 50 %-м коллоидным раствором серебра; $\times 400$

Таким образом, клеточные соотношения с учетом градации типов клеток по Дж. Крокеру и др. [30] статистически значимо отличались в группах сравнения ($\chi^2 = 57,34$; $p < 0,00001$). При этом иммуногистохимические признаки MSI и спектр типа клеток в железистом компартменте слизистой оболочки матки по Дж. Крокеру и др. [30] оказались также взаимозависимыми ($\chi^2 = 17,36$; $p < 0,00001$).

При анализе таких показателей активности ЯО, как площадь ядра, средняя площадь ЯО и соотношение площади ядра к средней площади ЯО, отличия в группах зарегистрированы, но лишь на уровне тенденции: отмечен статистически незначимый рост вышеуказанных показателей в ряде от предраковых заболеваний (I и II группы) к эндометриоидной аденокарциноме эндометрия (III группа).

По показателям активности ЯО в ядрах клеток стромального компартмента эндометрия статистически значимых отличий в сравниваемых группах выявить не удалось (табл. 4).

Таблица 4

Показатели активности районов ЯО клеток стромального компонента эндометрия пациенток исследуемых групп сравнения, Ме [Q₁; Q₃]

Показатели активности ЯО	I группа (ГЭ без атипии; n = 30)	II группа (ГЭ с атипией; n = 30)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; n = 30)	P_{I-III}
Площадь ядра, мкм ²	25,6 [20,4; 29,6]	21,5 [18,6; 25,6]	23,2 [19,3; 27,5]	0,631
Среднее количество ЯО	4,5 [3,8; 4,8]	5,6 [4,9; 5,9]	6,1 [5,7; 6,5]	0,642

Окончание табл. 4

Показатели активности ЯО	I группа (ГЭ без атипии; $n = 30$)	II группа (ГЭ с атипией; $n = 30$)	III группа (эндометриоидная аденокарцинома; $n = 30$)	P_{1-III}
Соотношение площади ядра к количеству ЯО	5,7 [5,4; 6,0]	3,8 [3,7; 4,3]	3,8 [3,4; 4,2]	0,584
Средняя площадь ЯО	7,1 [6,7; 8,1]	8,2 [7,7; 8,7]	9,1 [8,0; 10,9]	0,533
Соотношение площади ядра к средней площади ЯО	3,6 [3,0; 3,7]	2,6 [2,4; 2,9]	2,5 [2,4; 2,6]	0,544

Обсуждение

Значение MSI в онкогенезе ряда новообразований человека до настоящего времени дискутируется. Так, по данным ряда авторов [32, 33], при некоторых предопухолевых процессах и опухолях не удается обнаружить нарушения системы MMR. Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о целесообразности уточнения диагностической ценности параметров прогрессирования пролиферативных процессов, а именно предопухолевой и опухолевой трансформации компонентов эндометрия, в частности MSI при предраке и раке слизистой оболочки матки. По нашим данным, среди образцов эндометрия с ГЭ без атипии маркеры MSI не отмечены, в то время как при ГЭ с атипией каждый пятый биоптат, а при эндометриоидной аденокарциноме — каждый третий образец слизистой оболочки матки характеризовался идентификацией MSI в том или ином виде ($\chi^2 = 10,42$; $p = 0,0003$), что согласуется с результатами исследований других авторов. Так, по данным А. С. Юмы и др. (англ. A. S. Jumaah et al.) [34], среди спорадических злокачественных опухолей с MSI эндометриоидная аденокарцинома регистрируется в 25 % наблюдений. Другие материалы [35] свидетельствуют о том, что MSI может регистрироваться в случаях предраковых изменений эндометрия и являться ранним маркером формирования эндометриальной карциномы. Этот тезис подтверждается данными А. Э. Протасовой и др. [36] о выявлении MSI при ГЭ с атипией, что, по мнению авторов, с высокой долей вероятности может свидетельствовать о наличии фокусов сосуществующей с предраком аденокарциномы эндометрия.

Зачастую для оценки белково-синтетической функция клеток при предраковых процессах и новообразованиях различной топике принято оценивать состояние ЯО. Изучение этих структур позволяет различать доброкачественные и злокачественные образования желудка, кишечника, бронхов, легких. Установлена взаимосвязь между активностью ЯО и уровнем гистологической злокачественности неходжкинских лимфом, а также при злокачественных новообразованиях простаты, молочной железы и почек [37, 38]. По данным Д. С. Кобякова и др. [39], площадь ЯО в клетках, позитивных в отношении белка Ki-67, коррелирует с клиническими и морфологическими характеристиками согласно системе TNM¹ и показателями выживаемости при плоскоклеточном раке легкого. Нами зарегистрированы статистически значимые увеличение количества ЯО и уменьшение показателя соотношения площади ядра к количеству ЯО (от ГЭ без атипии к ГЭ с атипией и эндометриоидной аденокарциноме) эндометрия на фоне тенденции к увеличению площади и периметра ядра и клетки в анализируемом каскаде тканевых перестроек. Вышесказанное может говорить об увеличении белково-синтетической функции клеток и, как следствие, пролиферативного потенциала glanduloцитов и клеток стромы слизистой оболочки матки.

¹ TNM — международная классификация злокачественных опухолей (от лат. Tumor — опухоль, Nodus — узел, Metastasis — метастазы).

Кроме того, MSI в ряде изменений эндометрия от ГЭ с атипией к эндометриоидной аденокарциноме сопровождается нарастанием ядрышковой активности в виде появления пролиферирующих (II типа) и злокачественных клеток (III типа) по Дж. Крокеру и др. [30] (статистически значимая зависимость ($\chi^2 = 17,36$; $p < 0,00001$)). Полагаем, что полученные параметры можно расценивать как предиктор повышения уровня потенциала злокачественности тканевых трансформаций эндометрия и учитывать эти показатели при выборе тактики ведения пациенток с рассматриваемой патологией.

Заключение

Проведенное иммуногистохимическое исследование демонстрирует идентификацию MSI при ГЭ с атипией в 20 % наблюдений, в то время как при эндометриоидной аденокарциноме MSI отмечена почти в 2 раза чаще. При этом в абсолютном большинстве наблюдений у пациенток регистрируется поломка системы MMR в виде дефекта экспрессии в паре белков PMS2-MLH1. При ГЭ без атипии в 100 % случаев наблюдается микросателлитная стабильность, т. е. дефектов в системе MMR у этой группы пациенток не зарегистрировано. MSI в компонентах слизистой оболочки матки женщин ГЭ с атипией и эндометриоидной аденокарциномой сопровождается статистически значимым увеличением уровня активности ЯО, что проявляется появлением в эндометрии пролиферирующих и злокачественных клеток (II и III типов соответственно по Дж. Крокеру и др. [30]). Полученные данные могут быть использованы как дополнительные аргументы при решении вопроса о планировании адекватной тактики ведения пациенток с предраком и раком эндометрия.

Список источников | References

1. Aganezova NV, Aganezov SS, Gogichashvili KE. Characteristics of endometrial receptivity in women with different endometrial thickness. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2022;16(2):108–121. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.303>.
2. Radzinskiy VE Orazov MR, Mikhaleva LM Khamoshina MB, Mullina IA, Artemenko YuS. Hysteroscopic picture of recurrent endometrial hyperplasia without atypia in women of reproductive age. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2024;12(Suppl.):55–58. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.33029/2303-9698-2024-12-suppl-55-58>.
3. Sabantsev MA, Shramko SV, Levchenko VG, Volkov OA, Tretiakova TV. Endometrial hyperplasia: Without atypia and with atypia. *Gynecology*. 2021;23(1):18–24. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.1.200666>.
4. MacLean JA II, Hayashi K. Progesterone actions and resistance in gynecological disorders. *Cells*. 2022; 11(4):647. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells11040647>.
5. Sobivchak MS, Protasova AE, Raskin GA, Mukhina MS, Kaurtseva AS. Malignant transformation of endometrial hyperplastic processes: Immunohistochemical features. *Tumors of Female Reproductive System*. 2022;18(3):89–99. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-89-99>.
6. Cozzolino M, Alsbjerg B, Pellicer A, Garcia-Velasco JA, Humaidan P. The adenomyosis/endometriosis IVF patient — call for clinical focus. *Reproductive BioMedicine Online*. 2024;48(4):103737. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2023.103737>.
7. Bykov AT, Shaposhnikov AV, Malyarenko TN, Malyarenko YuE. The efficacy of non-medicamental methods in cancer prevention, treatment, and rehabilitation of oncologic patients. *Medical Herald of the South of Russia*. 2014;(1):5–14. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/SUEBXN>.
8. Iolchiev BS, Klenovitsky PM, Novgorodtsev IP, Prytkov YA, Khusnetdinova NF. Assessment of nucleolar activity based on morphometric and photometric parameters using computer technology. *Topical Biotechnology*. 2021;(1):243–245. (In Russ.). EDN: <https://www.elibrary.ru/FZKUIT>.
9. Chuchkova NN, Pazinenko KA, Smetanina MV, Kormilina NV. Nuclear-nucleolar relationships and nucleolar stress in hepatocytes with hyperhomocysteinemia. *Genes and Cells*. 2021;16(1):37–42. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23868/202104005>.

10. Il'ina TE, Kazachkov EL, Sergijko SV. Predictive assessment of micro RNA expression level and number of nucleolar organizer regions with follicular thyroid tumor of undetermined malignant potential. *Ural Medical Journal*. 2023;22(2):74–83. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-74-83>.
11. Kazachkov EL, Sergiyko SV, Ilyina TE, Safronova IV, Lukyanov SA, Titov SE. Thyroid gland follicular tumor of undetermined malignant potential: Justification of surgical tactics. *Journal of New Medical Technologies*. 2024;31(3):107–111. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2024-3-107-111>.
12. Gordeev VV, Antonov AG, Evseev AN, Kurunova II, Kryzhanovskaya SY, Marshhev SV. The role of computer morphometry of nucleolar ribosome organizer zones in the algorithm of management of patients with prostatic intra-epithelial neoplasia. *Pacific Medical Journal*. 2011;(1):23–25. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TBGJSB>.
13. Kobayakov DS, Klimachev VV, Avdalyan AM, Bobrov IP, Bychkova EY, Lazarev AF, et al. Relationship between the argyrophilic proteins of the nucleolar organizer region and stage of squamous-cell carcinoma of the lung. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2013;156(1):81–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2283-1>.
14. Akhavan A, Keith JD, Bastacky SI, Cai C, Wang Y, Nelson JB. The proportion of cores with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia on extended-pattern needle biopsy is significantly associated with prostate cancer on site-directed repeat biopsy. *BJU International*. 2007;99(4):765–769. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2006.06681.x>.
15. Tosoian JJ, Alam R, Ball MW, Carter HB, Epstein JI. Managing high-grade prostatic intraepithelial neoplasia (HGPIN) and atypical glands on prostate biopsy. *Nature Reviews Urology*. 2018;15(1):55–66. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrurol.2017.134>.
16. Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, Shelygin YuA, Pokatayev IA, Ignatova EO, 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. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
17. Nemtsova MV, Molchanov AD, Kuznetsova EB, Bure IV. Molecular classifications of gastric cancer and their clinical potential. *Advances in Molecular Oncology*. 2024;11(2):40–49. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2024-11-2-40-49>.
18. Rumyantsev AA. Efficient sequence of therapy for advanced and metastatic endometrial cancer. *Tumors of Female Reproductive System*. 2022;18(2):119–126. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-2-119-126>.
19. Lorenzi M, Amonkar M, Zhang J, Mehta S, Liawet KL. Epidemiology of microsatellite instability high (MSI-H) and deficient mismatch repair (dMMR) in solid tumors: A structured literature review. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;2020:1807929. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/1807929>.
20. Yamamoto H, Watanabe Y, Arai H, Umemoto K, Tateishi K, Sunakawa Y. Microsatellite instability: A 2024 update. *Cancer Science*. 2024;115(6):1738–1748. DOI: <http://doi.org/10.1111/cas.16160>.
21. Kazachkov EL, Kazachkova EA, Voropaeva EE, Zatvornitskaya AV. Endometrial hyperplasia and microsatellite instability: Possibilities for predicting tumor transformation of the endometrium. *Clinical and Experimental Morphology*. 2023;12(4):14–22 (In Russ.). DOI: <http://doi.org/10.31088/CEM2023.12.4.14-22>.
22. Bogdanov LA, Kutikhin AG. Optimization of hematoxylin and eosin staining of heart, blood vessels, liver, and spleen. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):70–77. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2019-4-4-70-77>.
23. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, Dombrowski Y, McArt DG, Dunne PD, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Scientific Reports*. 2017;7(1):16878. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-17204-5>.
24. Humphries MP, Maxwell P, Salto-Tellez M. QuPath: The global impact of an open source digital pathology system. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021;19:852–859. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2021.01.022>.
25. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, 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. *Annals of Oncology*. 2019;30(8):1232–1243. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz116>.
26. Nikanjam M, Arguello D, Gatalica Z, Swensen J, Barkauskas DA, Kurzrock R. Relationship between protein biomarkers of chemotherapy response and microsatellite status, tumor mutational burden and PD-L1 expression in cancer patients. *International Journal of Cancer*. 2020;146(11):3087–3097. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32661>.
27. Li K, Luo H, Huang L, Luo H, Xiao Z. Microsatellite instability: A review of what the oncologist should know. *Cancer Cell International*. 2020;20(1):16. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-019-1091-8>.
28. Crocker J, Nar P. Nucleolar organizer regions in lymphomas. *The Journal of Pathology*. 1987;151(2):111–118. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1711510203>.

29. Rüschoff J, Prasser C, Cortez T, Höhne HM, Hohenberger W, Hofstädter F. Diagnostic value of AgNOR staining in follicular cell neoplasms of the thyroid: Comparison of evaluation methods and nucleolar features. *The American Journal of Surgical Pathology*. 1993;17(12):1281–1288. DOI: <https://doi.org/10.1097/00000478-199312000-00010>.
30. Crocker J, Boldy DAR, Egan MJ. How should we count Ag ORs? Proposals for standardized approach. *Journal of Pathology*. 1989;158(3):185–188. DOI: <https://doi.org/10.1002/path.1711580303>.
31. Gerasimov AN, Morozova NI. Parametric and nonparametric methods in medical statistics. *Epidemiology and Vaccine Prevention*. 2015;14 (5):6–12. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2015-14-5-6-12>.
32. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, Brock PL, Williams MD, Roychowdhury S, et al. Microsatellite instability occurs in a subset of follicular thyroid cancers. *Thyroid*. 2019;29(4):523–529. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2018.0655>.
33. Demidova IA, Filipenko ML, Tsukanov AS, Imyanitov EN. Microsatellite instability: Nuances of laboratory diagnostics (position of the Interregional Organization of Molecular Geneticists in Oncology and Oncohematology). *Voprosy Onkologii*. 2023;69(2):174–179. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-2-174-179>.
34. Jumaah AS, Al-Haddad HS, Salem MM, McAllister KA, Yasseen AA. Mismatch repair deficiency and clinicopathological characteristics in endometrial carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pathology and Translational Medicine*. 2021;55(3):202–211. DOI: <https://doi.org/10.4132/jptm.2021.02.19>.
35. Niu S, Molberg K, Castrillon DH, Lucas E, Chen H. Biomarkers in the diagnosis of endometrial precancers. molecular characteristics, candidate immunohistochemical markers, and promising results of three-marker panel: Current status and future directions. *Cancers*. 2024;16(6):1159. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers16061159>.
36. Protasova AE, Raskin GA, Sobivchak MS. Microsatellite instability as a reliable marker of coexisting endometrial cancer in atypical endometrial hyperplasia. *Tumors of Female Reproductive System*. 2024;20(2):105–112. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2024-16-2-105-112>.
37. Yurkevich AV, Oskolsky GI, Pervov Yu. Morphological and molecular genetic aspects of the nucleus ribosome organizer. *Pacific Medical Journal*. 2005;(1):85–87. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/HOHYJX>.
38. Bobrov IP, Cherdantseva TM, Klimachev VV, Brukhanov VM, Lazarev AF, Avdalyan AM, et al. Morphofunctional activity of nucleus organizers in renal cancer: Relationship with the histological structure of the peritumoral zone. *Fundamental Research*. 2011;(11–3):485–490. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/OUKULJ>.
39. Kobayakov DS, Lazarev AF, Lushnikova EL, Nepomnyashchikh LM. Nucleus organizers in Ki-67-positive squamous cell lung cancer cells: Clinical and morphological parallels and survival. *Siberian Journal of Oncology*. 2015;(2):58–63. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/TSLRZT>.

Информация об авторах

Александра Вадимовна Затворницкая  — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: monostyle@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Евгений Леонидович Казачков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Элла Алексеевна Казачкова — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Information about the authors

Alexandra V. Zativornickaya ✉ — Candidate of Sciences (Medicine), Assistant of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: monostyle@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

Evgeniy L. Kazachkov — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine named after professor V. L. Kovalenko, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: doctorkel@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2008-7671>

Ella A. Kazachkova — Doctor of Sciences (Medicine), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia.

E-mail: kazachkovaea@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1175-4479>

Рукопись получена: 28 декабря 2024. Одобрена после рецензирования: 27 февраля 2025. Принята к публикации: 21 апреля 2025.

Received: 28 December 2024. Revised: 27 February 2025. Accepted: 21 April 2025.