

Харлова О. А., Олейникова Н. А., Мальков П. Г., Данилова Н. В.

## Иммуногистохимическая характеристика экспрессии Ki67 в предопухолевых образованиях толстой кишки

ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии, г. Москва

Kharlova O. A., Oleynikova N. A., Malkov P. G., Danilova N. V.,

### Immunohistochemical characteristics of Ki67 expression in premalignant lesions of the colon and rectum

#### Резюме

Введение. Согласно классификации ВОЗ 2010 года предшественниками колоректального рака являются классические аденомы (тубулярные – АТ, тубуло-ворсинчатые – АТV и ворсинчатые) и зубчатые образования (гиперпластические полипы – НР, зубчатые аденомы/полипы на широком основании – SSA/P, традиционные зубчатые аденомы – TSA). Определение экспрессии Ki67 является одним из компонентов оценки потенциала злокачественности предопухолевых образований толстой кишки. Материалы и методы. Проведена оценка иммуногистохимической экспрессии Ki67 в 28 НР, 30 SSA/P, 15 TSA, 30 АТ, 28 АТV. Во всех случаях оценивался средний процент и локализация окрашенных ядер. Результаты. В НР и SSA/P экспрессия Ki67 отмечена преимущественно в нижних отделах крипт, индекс Ki67 в НР составил 63%, в нерасширенных криптах SSA/P – 66,2% ( $p>0,05$ ). В расширенных криптах SSA/P индекс Ki67 составил 35,8%, что достоверно ниже, чем в НР и нерасширенных криптах SSA/P ( $p<0,05$ ). В АТ, АТV и TSA экспрессия Ki67 отмечена преимущественно в верхних отделах крипт и составляет 59,3%, 64,2% и 63% соответственно ( $p>0,05$ ). В эктопических криптах TSA индекс Ki67 составляет 29,9% и достоверно не отличается от базальных отделов крипт АТV. Выводы. Преобладание Ki67-позитивных клеток в верхней половине крипт свидетельствуют в пользу «нисходящей» модели развития рака в АТ, АТV и TSA; преобладание Ki67-позитивных клеток в нижней половине крипт в НР и SSA/P может свидетельствовать в пользу «восходящей» модели канцерогенеза. На основании преимущественной локализации Ki67-позитивных клеток и индекса пролиферативной активности можно разделить предопухолевые образования толстой кишки на две группы – зубчатые образования (НР + SSA/P) и классические аденомы (АТ + АТV + TSA).

**Ключевые слова:** классические аденомы, зубчатые образования, экспрессия Ki67, потенциал злокачественности

#### Summary

Introduction. According to the 2010 WHO classification, the precursors of colorectal cancer are conventional adenomas (tubular – АТ, tubulo-villous – АТV and villous) and serrated lesions (hyperplastic polyps – НР, sessile serrated adenomas/polyps – SSA/P, traditional serrated adenomas – TSA). The evaluation of Ki67 expression is one of the components of the malignant potential of premalignant lesions of the colon and rectum. Materials and methods. Immunohistochemical expression of Ki67 was assessed in 28 НР, 30 SSA/P, 15 TSA, 30 АТ, 28 АТV. In all cases the average percentage and location of colored nuclei were estimated. Results. Ki67 expression in НР and SSA/P was predominantly registered in the lower crypt regions, the Ki67-index in НР was 63%, in the non-dilated crypts of SSA/P – 66,2% ( $p>0,05$ ). In the dilated crypts of SSA/P the Ki67-index was 35,8%, that is significantly lower than in the НР and the non-dilated crypts of SSA/P ( $p<0,05$ ). In АТ, АТV and TSA, the expression of Ki67 is noted predominantly in the upper crypt regions and is 59,3%, 64,2% and 63%, respectively ( $p>0,05$ ). In the ectopic crypts of TSA the Ki67-index is 29,9% and is not significantly different from the basal regions in АТV. Conclusion. The predominance of Ki67-positive cells in the upper half of the crypts supports the "descending" model of cancer development in АТ, АТV and TSA; the predominance of Ki67-positive cells in the lower half of the crypts in НР and SSA/P may be indicative of the "ascending" model of carcinogenesis. Based on the predominant localization of Ki67-positive cells and the index of proliferative activity, it is possible to divide the premalignant lesions of the colon and rectum into two groups: serrated lesions (НР + SSA/P) and conventional adenomas (АТ + АТV + TSA).

**Key words:** conventional adenomas, serrated lesions, Ki67 expression, malignant potential

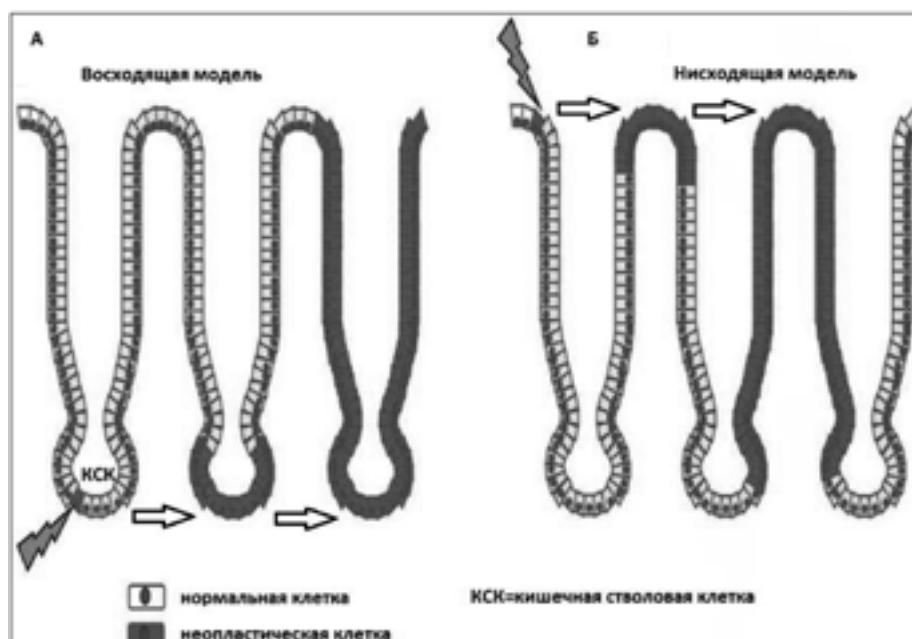


Рисунок 1. Модели развития колоректального рака. Приводится по М.А.Puglisi, 2013 (4) с изменениями.

## Введение

Колоректальный рак занимает 2-3 место в структуре онкологической заболеваемости и выделен в структуре МКБ в качестве самостоятельной нозологии, однако представляет собой совокупность гетерогенных типов опухолей, формирующихся в результате различных комбинаций генетических и эпигенетических альтераций (1, 2).

В качестве предшественников колоректального рака, согласно классификации предопухолевых образований толстой кишки ВОЗ 2010 года, следует рассматривать классические аденомы (тубулярные – АТ, тубуло-ворсинчатые – АТV, ворсинчатые) и зубчатые образования (гиперпластические полипы – НР, зубчатые аденомы/полипы на широком основании – SSA/P, традиционные зубчатые аденомы – TSA) (3).

Существуют две возможные теории развития рака толстой кишки: "восходящая" и "нисходящая" (рис. 1). Первая предполагает развитие колоректального рака из стволовой клетки, находящейся в базальном отделе крипты, в результате аномальной дифференцировки (4). В пользу этой теории свидетельствует идентификация специфических генов, характерных для кишечных стволовых клеток, в предшественнике аденомы, индуцированной активацией Wnt-сигнального пути (5). Эти исследования демонстрируют формирование опухоли у *Bmi1*-, *CD133*-, *Lgr5*-рекомбинантных мышей с делецией гена APC в обоих аллелях. Формирование опухоли, однако, не происходит, если делеция APC находится в клетках-предшественниках или дифференцированных клетках (5). Сторонники "нисходящей" теории руководствуются морфологическими характеристиками классических аденом толстой кишки, такими как дисплазия эпителия и повышенная экспрессия Ki67, наблюдаемыми в вершине ворсин при интактных базальных отделах (6).

Ki67 — ядерный негистонный белок, уровень которого резко возрастает в пролиферирующих клетках. Ki67

обнаруживается во всех активных фазах клеточного цикла (G1, S, G2 и M) и не определяется в G0-фазе (7). Несмотря на активное использование Ki67 в качестве маркера пролиферативной активности, его роль в делении клеток до конца не изучена (8). Уровень экспрессии Ki67 традиционно используют для оценки риска малигнизации доброкачественных опухолей и агрессивности злокачественных образований, так как более высокая пролиферативная активность неизбежно приводит к появлению и накоплению большего числа генетических альтераций. Высокий индекс пролиферативной активности в колоректальном раке независимо от степени его дифференцировки связывают с высокими темпами роста (9, 10).

В интактной слизистой оболочке толстой кишки ядерная экспрессия Ki67 наблюдается в нижней трети крипт и составляет  $16,4 \pm 6,7\%$  (11, 12).

В НР и SSA/P Ki67-позитивные клетки расположены в основном в базальных отделах крипт (11), количество Ki67-позитивных клеток возрастает по сравнению с интактными криптами – среднее значение составляет 31% для НР и 43% для SSA/P (13). В НР отмечается равномерно расширение пролиферативной зоны до 50% длины крипт, для SSA/P характерно асимметричное смещение зоны пролиферации с отсутствием Ki67-позитивных клеток в базальных отделах (14). Fujimori Y. С соавторами полагают, что неотъемлемые признаки SSA/P, такие как ветвление и расширение базальных отделов крипт, являются морфологическим проявлением смещения пролиферативной зоны (13).

В эктопических криптах TSA экспрессия Ki67 отмечается преимущественно в базальных отделах (14) и носит неравномерный характер (15), уровень экспрессии Ki67 в TSA достоверно ниже, чем в АТV (16).

По данным Baretton G. В. с соавторами индекс пролиферативной активности в классических аденомах составляет  $35 \pm 13\%$ , достоверных различий между АТ и

Таблица 1. Морфологические типы включенных в исследование предопухолевых образований толстой кишки.

Тип образования	Количество
<b>Зубчатые образования:</b>	
Гиперпластические полипы (HP)	28
Зубчатые аденомы/полипы на широком основании (SSA/P)	30
Традиционные зубчатые аденомы (TSA)	15
<b>Классические аденомы:</b>	
Аденомы тубулярные (AT)	30
Аденомы тубуло-ворсичатые (ATV)	28
<b>Всего:</b>	<b>131</b>

ATV авторами не обнаружено (12). По данным Su T. с соавторами, уровень экспрессии Ki67 в ATV достоверно выше, чем в AT (17).

## Материалы и методы

Исследование проводилось на факультете фундаментальной медицины МГУ имени М. В. Ломоносова.

Готовые гистологические препараты, после биопсий плоских и полиповидных образований толстой кишки, эндоскопических мукозальных резекций и эндоскопических полипэктомий, окрашенные гематоксилином и эозином, были исследованы при помощи светового микроскопа LeicaDM 4000. Злокачественные новообразования толстой кишки, а также образования с фокусами дисплазии тяжелой степени были исключены из исследования на этапе отбора материала. На основании ориентации и объема материала в препаратах, а также наличия достаточного для проведения реакций объема материала в парафиновых блоках были отобраны образцы 131 образования (табл. 1).

С отобранных блоков изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм, которые монтировали на предметные стекла с адгезивным покрытием (Polysine Slides, Menzel GmbH&Co KG, Germany). Депарафинирование, регидратацию и демаскировку антигенов проводили при помощи буфера Dewax and HIER Buffer L (pH 6,0) (Thermo, England) при температуре 95-98°C, в течение 20 минут в модуле предобработки (PT-Module, Thermo, England). Иммуногистохимические реакции проводили в автоматизированном режиме с помощью автостейнера Thermo Scientific Lab Vision Autostainer 480S (Thermo, England), время инкубации с первичными антителами – 20 минут.

В качестве системы детекции применяли систему EnVision Flex (Dako, Denmark) с DAB-хромогеном. После проведения реакции срезы докрашивали гематоксилином (1-3 минуты) и заключали под покровное стекло. Препараты изучали при помощи светового микроскопа Leica DM 4000B.

Оценку экспрессии Ki67 проводили путем подсчета среднего количества положительно окрашенных ядер любой интенсивности в 3 криптих, расположенных в разных участках препарата при увеличении об.х40, выраженного в процентах, отдельно для нижней и верхней половин крипт. В прилежащих к образованиям фрагментах интактной слизистой оболочки оценка проводилась только в нижней половине крипт. Отдельно оценивалась экспрессия Ki67 в расширенных и нерасширенных криптих SSA/P, эктопических криптих TSA.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22. Описательные статистики представлялись в виде среднего и медианы. Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Колмогорова-Смирнова. Для сравнения количественных данных в двух несвязанных между собой выборках применялся Т-критерий Стьюдента для параметров, распределённых нормально, и U-критерий Манна-Уитни для параметров, распределение которых отличалось от нормального. Уровень значимости (p) принимали равным 0,05 во всех вышеописанных сравнениях.

## Результаты и обсуждение

При оценке экспрессии Ki67 в нижней половине крипт интактной слизистой оболочки среднее значение составило 33,1% (медиана 34%), вариабельность значений от 12 до 49% (табл. 2).

В HP и SSA/P более выраженная экспрессия Ki67 отмечена в нижней половине крипт. В HP в нижней половине крипт среднее значение пролиферативного индекса составило 63,0 % (медиана 65%), вариабельность значений от 36 до 79%; в верхней половине – 1% (медиана 1%), вариабельность значений от 0 до 5%. В нижней половине крипт в SSA/P пролиферативный индекс оценивался отдельно для расширенных и нерасширенных крипт. В нерасширенных криптих среднее значение пролиферативного индекса составило 66,2 % (медиана 67%), вариабельность значений от 29 до 86%; в расширенных – 35,8 % (медиана 34%), вариабельность значений от 15 до 54%. В 19 SSA/P (67,9%) отмечалось отсутствие Ki67-позитивных клеток в базальных отделах расширенных крипт (картина «пустого дна»). В верхней половине крипт в SSA/P пролиферативный индекс составил 0% (медиана 0%), вариабельность значений от 0 до 1%.

Пролиферативный индекс в нижней половине нерасширенных крипт SSA/P и HP достоверно не отличался. Экспрессия Ki67 в нижней половине расширенных крипт SSA/P достоверно ниже, чем в нижней половине нерасширенных крипт SSA/P и HP. В верхней половине крипт уровень пролиферативной активности в SSA/P достоверно ниже, чем в HP. При сравнении уровня экспрессии Ki67 в интактной слизистой оболочке и расширенных криптих SSA/P отмечено отсутствие достоверных различий; в нижней половине HP и нерасширенных крипт SSA/P пролиферативный индекс достоверно выше, чем в интактной слизистой оболочке (p<0,05).

Таблица 2. Экспрессия Ki67.

	Критерий	Локализация	
		Нижняя половина	Верхняя половина
Интактная слизистая оболочка	Среднее значение	33,1%	–
	Медиана	34%	–
	Границы значений	12–49%	–
HP	Среднее значение	63,0%	1,0%
	Медиана	65%	1%
	Границы значений	36–79%	0–5%
SSA/P, нерасширенные крипты	Среднее значение	66,2%	0%
	Медиана	67%	0%
	Границы значений	29–86%	0–1%
SSA/P, расширенные крипты	Среднее значение	35,8%	–
	Медиана	34%	–
	Границы значений	15–54%	–
AT	Среднее значение	20,5%	59,3%
	Медиана	21%	61,5%
	Границы значений	10–34%	38–82%
ATV	Среднее значение	27,2%	64,2%
	Медиана	27%	64,5%
	Границы значений	14–38%	41–83%
TSA	Среднее значение	5,2%	63,0%
	Медиана	5%	63,5%
	Границы значений	2–9%	49–76%
TSA, эктопические крипты	Среднее значение	29,9%	
	Медиана	31%	
	Границы значений	19–38%	

В AT и ATV более выраженная экспрессия Ki67 отмечена в верхней половине крипт. В AT в верхней половине крипт среднее значение пролиферативного индекса составило 59,3% (медиана 61,5%), вариабельность значений от 38 до 82%; в нижней половине – 20,5 % (медиана 21%), вариабельность значений от 10 до 34%. В ATV в верхней половине крипт среднее значение пролиферативного индекса составило 64,2% (медиана 64,5%), вариабельность значений от 41 до 83%; в нижней половине – 27,2% (медиана 27%), вариабельность значений от 14 до 38%.

При сравнении AT и ATV в нижней половине крипт отмечается достоверно меньший уровень экспрессии в AT, в верхней половине – значимой разницы не выявлено. При сравнении с интактной слизистой оболочкой – пролиферативный индекс в нижней половине AT и ATV достоверно ниже. При сравнении AT и ATV с HP и SSA/P отмечается достоверное различие в величине пролиферативного индекса как в верхней, так и в нижней половине крипт – в нижней половине пролиферативный индекс выше в HP и SSA/P, в верхней половине – в AT и ATV.

В TSA в нижней половине крипт среднее значение пролиферативного индекса составило 5,2 % (медиана

5%), вариабельность значений от 2 до 9%; в верхней половине – 63,0% (медиана 63,5%), вариабельность значений от 49 до 76%. Отдельно оценивался пролиферативный индекс в эктопических криптах – среднее значение 29,9% (медиана 31%), вариабельность значений от 19 до 38%.

При сравнении TSA с другими группами предопухолевых образований толстой кишки выявлены достоверные отличия от HP и SSA/P в верхней и нижней половинах крипт, от AT и ATV – только в нижней половине. Пролиферативный индекс нижней половины крипт достоверно ниже, чем в интактной слизистой оболочке. Уровень экспрессии Ki67 в эктопических криптах TSA не отличался уровня экспрессии в нижней половине ATV; от пролиферативного индекса нижней и верхней половины крипт остальных групп, а также интактной слизистой оболочки достоверно отличался ( $p < 0,05$ ).

В HP и SSA/P Ki67-позитивные клетки преимущественно располагались в нижней половине крипт, как и в интактной слизистой оболочке. При этом уровень экспрессии в HP значительно выше, чем в интактной слизистой оболочке (63% и 33,1% соответственно). С одной стороны, выраженное увеличение пролиферативной ак-

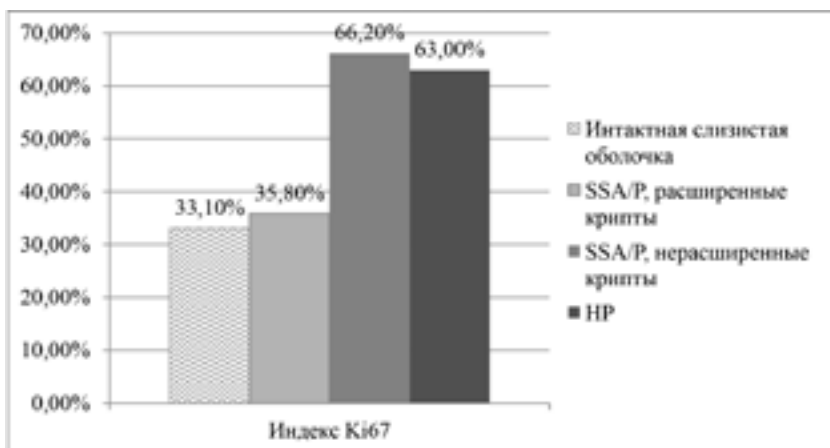


Рисунок 2. Индекс Ki67 в нижней половине крипт гиперпластических полипов и зубчатых аденом/полипов на широком основании.

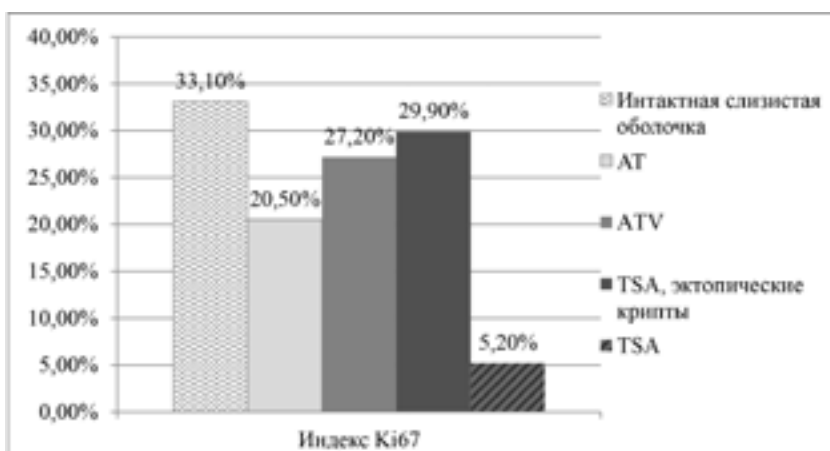


Рисунок 3. Индекс Ki67 в нижней половине тубулярных, тубуло-ворсинчатых и традиционных зубчатых аденом, эктопических криптах традиционных зубчатых аденом.



Рисунок 4. Индекс Ki67 в верхней половине тубулярных, тубуло-ворсинчатых и традиционных зубчатых аденом, эктопических криптах традиционных зубчатых аденом.

тивности в сочетании с локализацией в нижней половине крипт может свидетельствовать в пользу теории «восходящего» развития рака, так как области с более высокой пролиферативной активностью с большей вероятностью становятся источниками развития злокачественной опухоли. В пользу этого предположения также свидетельствует сходный уровень индекса Ki67 в нижней половине

крипт HP и верхней половине AT и ATV, чья способность к малигнизации является общепризнанной. С другой стороны, усиление пролиферативной активности в HP происходит за счет расширения базально расположенной пролиферативной зоны крипт, что соответствует строению крипт в интактной слизистой оболочке толстой кишки, соблюдается принцип компартментализации. Это ча-

стично противоречит концепции об опухолевом атипизме и ставит под сомнение опухолевую природу HP.

Уровень пролиферативной активности в расширенных криптах SSA/P достоверно ниже, чем в нерасширенных криптах (35,8% и 66,2% соответственно). SSA/P по уровню пролиферативной активности занимает промежуточное положение между интактной слизистой оболочкой и HP. При этом индекс Ki67 в нерасширенных криптах схож с индексом Ki67 в HP, что позволяет отнести описанные для HP замечания к этой части крипт SSA/P, а индекс Ki67 в расширенных криптах достоверно не отличается от индекса Ki67 в интактных криптах. В связи с тем, что увеличение пролиферативной активности является одним из факторов, способствующих малигнизации, а пролиферативная активность в диагностических криптах схожа с интактными криптами, сомнительной представляется роль расширенных крипт в развитии рака. В таком случае возникает вопрос о целесообразности выделения HP и SSA/P в отдельные группы предопуховых образований толстой кишки, учитывая схожий характер распределения и уровень экспрессии Ki67 в нижних отделах нерасширенных крипт SSA/P и HP.

Отмеченное нами в 67,9% SSA/P отсутствие Ki67-позитивных клеток в расширенных базальных отделах «диагностических» крипт впервые описано Torlakovic E. E. с соавторами (15). В сочетании с выраженным снижением пролиферативной активности в расширенных криптах SSA/P по сравнению с нерасширенными криптами и HP, это позволяет предположить, что наличие расширения и/или ветвления в базальных отделах крипт связано не с миграцией пролиферативной зоны, а с изменением клеточного состава в базальных отделах крипт, что неизменно влечет за собой нарушение эпителиально-мезенхимальных взаимодействий и, как следствие, архитектуры базальных отделов крипт. Однако данное предположение требует дальнейшего изучения.

Отсутствие достоверных различий по числу Ki67-позитивных клеток между HP и нерасширенными криптами SSA/P, а также схожий характер распределения Ki67-позитивных клеток свидетельствует о биологической схожести HP и SSA/P.

В верхней половине крипт пролиферативная активность в SSA/P достоверно ниже, чем в HP, однако крайне низкая экспрессия Ki67, свидетельствует о незначительной роли поверхностных отделов HP и SSA/P в процессе малигнизации, что позволяет пренебречь выявленной разницей при уточнении классификации предопуховых образований толстой кишки.

Характер распределения Ki67-позитивных клеток в классических аденомах (AT и ATV) соответствует концепции о нисходящем типе развития рака. Наличие ворсинчатого компонента, по результатам многих исследований, увеличивает риск малигнизации аденом (18). На основании этого факта мы ожидали выявить более высокий уровень пролиферативной активности в ATV по сравнению с AT. Однако по результатам нашего исследования выявленные различия в экспрессии Ki67 в верхней половине крипт не достигли уровня статистически значи-

мых ( $p > 0,05$ ). Мы полагаем, это может свидетельствовать о том, что для процесса малигнизации важно повышение пролиферативной активности выше определенного порогового значения, корреляционная зависимость между пролиферативным индексом и риском малигнизации, по всей вероятности, отсутствует.

В нижней половине AT и ATV выявленный уровень экспрессии Ki67 достоверно ниже, чем в криптах интактной слизистой оболочки. Мы полагаем, это связано с сохранением в базальных отделах классических аденом механизмов регуляции пролиферативной активности – в ответ на усиление митотической активности в поверхностных отделах включаются регуляторные механизмы, угнетающие пролиферацию клеток. Однако в связи с опухолевым атипизмом, присущим классическим аденомам, действие их ограничено базальными отделами крипт, фактически не включенными в ткань аденом.

В нижней половине крипт уровень экспрессии Ki67 несколько ниже в AT по сравнению с ATV ( $p < 0,05$ ). Выявленная нами разница связана, по всей вероятности, не с истинной пролиферативной активностью исследованных образований, а с особенностями использованной нами системы деления крипт на верхнюю и нижнюю половину. Учитывая более крупные размеры ATV в нижнюю половину образования при подсчете попадает большее число пролиферирующих клеток, формирующих ткань аденомы.

Потенциал злокачественности TSA к настоящему моменту не определен (19), что связано как с низкой частотой встречаемости TSA среди предопуховых образований толстой кишки, так и с морфологической и молекулярно-генетической гетерогенностью. Экспрессия Ki67 в TSA подчеркивает морфологическую неоднородность. В верхней половине крипт в зонах без эктопических крипт уровень пролиферативной активности схож с уровнем экспрессии Ki67 в AT и ATV ( $p > 0,05$ ), в области эктопических крипт – с нижней половиной ATV, в нижней половине – значительно ниже, чем в AT, ATV и интактной слизистой оболочке ( $p < 0,05$ ). Наличие в TSA зон с высокой пролиферативной активностью, схожей с классическими аденомами, позволяет предположить, что потенциал малигнизации TSA также схож с потенциалом классических аденом. В части исследований отмечается более высокий уровень пролиферативной активности в базальных отделах эктопических крипт (14). В связи с наличием в нашей выборке TSA как с выраженными эктопическими криптами, так и с мелкими формирующимися эктопическими криптами, зональная оценка пролиферативной активности в эктопических криптах не производилась. Однако схожесть пролиферативной активности в нижней половине ATV и эктопических криптах позволяет предположить некоторое биологическое сходство базальных отделов крипт классических аденом и эктопических крипт TSA. В сочетании с крайне низкой экспрессией Ki67 в нижней половине TSA это позволяет предположить, что в TSA происходит смещение клеточной популяции базальных отделов крипт в эктопические крипты. Как и в случае SSA/P, значимые с точки зрения морфоло-

гического диагноза зоны демонстрируют меньший уровень экспрессии Ki67, и, вероятно, не играют решающей роли в процессе малигнизации.

Несмотря на то, что в современной классификации предопухолевых образований толстой кишки HP, SSA/P и TSA объединены в группу «зубчатые образования» (3), несхожесть характера экспрессии Ki67 в TSA и HP, SSA/P указывает на биологическую разнородность «зубчатых образований» и ставит под сомнение целесообразность такого объединения. С другой стороны, схожесть в распределении Ki67-положительных клеток и уровня пролиферативной активности в наиболее функционально активной части (верхней половине) между TSA, AT и ATV, а также схожий уровень экспрессии Ki67 в нижней половине ATV и эктопических криптах TSA позволяет высказать предположение о биологической схожести TSA и классических аденом. В верхней половине крипт различия по уровню экспрессии Ki67 между AT, ATV и TSA не выявлено.

## Заключение

Нельзя делать категоричные заключения о потенциале злокачественности и биологических взаимосвязях на основании характера экспрессии только Ki67, однако преобладание Ki67-положительных клеток в верхней половине крипт свидетельствуют в пользу «нисходящей»

модели развития рака в AT, ATV и TSA. Преобладание Ki67-положительных клеток в нижней половине крипт в HP и SSA/P может свидетельствовать в пользу «восходящей» модели канцерогенеза. На основании преимущественной локализации Ki67-положительных клеток и индексе пролиферативной активности можно разделить предопухолевые образования толстой кишки на две группы – зубчатые образования (HP и SSA/P) и классические аденомы (AT + ATV + TSA).

**Харлова О. А.** – аспирант факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; **Олейникова Н. А.** – аспирант факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; **Мальков П. Г.** – д.м.н., профессор кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; **Данилова Н. В.** – к.м.н., ассистент кафедры физиологии и общей патологии факультета фундаментальной медицины ФГБУ ВО Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, г. Москва; Автор, ответственный за переписку – Харлова Ольга Андреевна (olga.arsenteva@gmail.com), Москва, 119991, Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1.

## Литература:

1. Abdelzaher E., Rizk A. M., Bessa S. S., Omer K. M. Predictive value of immunohistochemical expression of claudin-1 in colonic carcinoma. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute*. 2011;23(4):123-31.
2. He E. Y., Wyld L., Sloane M. A., Canfell K., Ward R. L. The molecular characteristics of colonic neoplasms in serrated polyposis: a systematic review and meta-analysis. *The journal of pathology Clinical research*. 2016;2(3):127-37.
3. Snover D. C., Ahnen D. J., Burt R. W., Odze R. D. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman F. T., Carneiro F., Hruban R. H., Theise N. D., editor: *WHO classification of tumors Pathology and genetics Tumors of the digestive system*. 4 ed. Berlin: Springer-Verlag; 2010. p. 160-5.
4. Puglisi M. A., Tesori V., Lattanzi W., Gasbarrini G. B., Gasbarrini A. Colon cancer stem cells: controversies and perspectives. *World J Gastroenterol*. 2013;19(20):2997-3006.
5. Barker N., Ridgway R. A., van Es J. H., et al. Crypt stem cells as the cells-of-origin of intestinal cancer. *Nature*. 2009;457(7229):608-11.
6. Shih I. M., Wang T. L., Traverso G., et al. Top-down morphogenesis of colorectal tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2001;98(5):2640-5.
7. Sobecki M., Mrouj K., Colinge J., et al. Cell-Cycle Regulation Accounts for Variability in Ki-67 Expression Levels. *Cancer research*. 2017;77(10):2722-34.
8. Sobecki M., Mrouj K., Camasses A., et al. The cell proliferation antigen Ki-67 organises heterochromatin. *eLife*. 2016;5.
9. Mogoanta S. S., Vasile I., Totolici B., et al. Colorectal cancer - clinical and morphological aspects. *Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie*. 2014;55(1):103-10.
10. Baker A. M., Graham T. A., Elia G., Wright N. A., Rodriguez-Justo M. Characterization of LGR5 stem cells in colorectal adenomas and carcinomas. *Scientific reports*. 2015;5:8654.
11. Jiao Y. F., Nakamura S., Sugai T., Yamada N., Habano W. Serrated adenoma of the colorectum undergoes a proliferation versus differentiation process: new conceptual interpretation of morphogenesis. *Oncology*. 2008;74(3-4):127-34.
12. Baretton G. B., Diebold J., Christoforis G., et al. Apoptosis and immunohistochemical bcl-2 expression in colorectal adenomas and carcinomas. Aspects of carcinogenesis and prognostic significance. *Cancer*. 1996;77(2):255-64.
13. Fujimori Y., Fujimori T., Imura J., et al. An assessment of the diagnostic criteria for sessile serrated adenoma/polyps: SSA/Ps using image processing software analysis for Ki67 immunohistochemistry. *Diagnostic pathology*. 2012;7:59.

14. Snover D. C., Batts K. P. Serrated Colorectal Neoplasia. *Surgical Pathology Clinics*. 2010;3(2):207-40.
15. Torlakovic E. E., Gomez J. D., Driman D. K., et al. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *The American journal of surgical pathology*. 2008;32(1):21-9.
16. Bettington M. L., Walker N. I., Rosty C., et al. A clinicopathological and molecular analysis of 200 traditional serrated adenomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc*. 2015;28(3):414-27.
17. Su T., Washington M. K., Ness R. M., et al. Comparison of biomarker expression between proximal and distal colorectal adenomas: The Tennessee-Indiana adenoma recurrence study. *Molecular carcinogenesis*. 2016.
18. Lash R. H., Genta R. M., Schuler C. M. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(8):681-6.
19. Wang L. P., Chen J., Ning H. Y., et al. [Serrated lesions of colon and their malignant potential]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*. 2010;39(7):447-51.