

ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ И МИКРОСАТЕЛЛИТНАЯ НЕСТАБИЛЬНОСТЬ ЭНДОМЕТРИЯ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

Евгений Леонидович Казачков¹, Александра Вадимовна Затворницкая²,
Элла Алексеевна Казачкова³, Екатерина Евгеньевна Воропаева⁴

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия

¹doctorkel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

²monostyle@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

³kazachkovaea@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

⁴katya_voropaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Аннотация

Введение. Одним критериев нарушенной репарации ДНК является микросателлитная нестабильность (MSI) – результат функциональной недостаточности системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR) – комплекса белков (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6). Данных об изучении MSI при хроническом эндометрите (ХЭ) в доступной литературе не обнаружено. **Цель исследования** – определить структурные особенности микросателлитной нестабильности в эндометрии у пациенток с хроническим воспалением слизистой оболочки матки. **Материалы и методы.** I группу пациенток составили 30 женщин с морфологически верифицированным ХЭ высокой степени активности, II группу – 30 пациенток с ХЭ низкой степени активности, III – 30 женщин, обратившихся с целью планирования беременности, с гистологически неизменённым эндометрием. Степень выраженности ХЭ у пациенток I и II групп была разнообразной. Проанализированы уровни экспрессии в эндометрии MLH-1, MSH-2, MSH-6- и PMS-2-белков с оценкой площади окрашивания ядер и цитоплазмы пораженных клеток на всей площади среза. Использованы непараметрические статистические методы с вычислением критерия Манна-Уитни. Величину вероятности ошибки устанавливали на уровне, равном 0,05. **Результаты.** Зарегистрировано статистически значимое снижение уровня экспрессии белков MMR в образцах эндометрия пациенток I группы по сравнению с аналогичными показателями у женщин II и III групп. При анализе уровня экспрессии белков MMR в зависимости от степени выраженности ХЭ статистически значимых результатов не обнаружено. **Обсуждение.** Зарегистрировано статистически значимое снижение уровня экспрессии изучаемых маркеров (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) в образцах эндометрия пациенток с ХЭ низкой степени активности по сравнению с биоптатами слизистой оболочки матки с ХЭ высокой степени активности и образцами эндометрия средней стадии фазы секреции. Описанные морфологические особенности слизистой оболочки матки у пациенток с ХЭ низкой степени активности согласуется с результатами исследований других авторов. В литературе представлены указания на структурные особенности MSI при предопухолевых и опухолевых процессах в слизистой оболочке матки. **Заключение.** Образцы эндометрия при ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности отличаются статистически значимо более низким уровнем экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 при сравнении с биоптатами с ХЭ высокой степени активности и образцами нормального эндометрия, что может свидетельствовать о патогенетической неоднородности развития воспаления в эндометрии.

Ключевые слова. Хронический эндометрит, микросателлитная нестабильность эндометрия.

Для цитирования: Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е. Хронический эндометрит и микросателлитная нестабильность эндометрия: есть ли связь? Уральский медицинский журнал 2023;22(2):16-23. <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-16-23>.

© Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Казачкова Э.А., Воропаева Е.Е., 2023

© Kazachkov E.L., Zatvornitskaya A.V., Kazachkova E.A., Voropaeva E.E., 2023

CHRONIC ENDOMETRITIS AND MICROSATELLITE INSTABILITY OF THE ENDOMETRIUM: IS THERE A CONNECTION?

Evgenij L. Kazachkov¹, Aleksandra V. Zatvornitskaya², Ella A. Kazachkova³,
Ekaterina E. Voropaeva⁴

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

¹ doctorkel@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4512-3421>

² monostyle@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-9245-3749>

³ kazachkova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1672-7058>

⁴ katya_voropaeva@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0800-3380>

Abstract

Introduction One of the criteria of impaired DNA repair is microsatellite instability (MSI) resulting from functional insufficiency of the mismatched nucleotide repair (MMR) system, a complex of proteins (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6). No data on the study of MSI in chronic endometritis (CE) were found in the available literature. **The aim** of the study was to determine the structural features of microsatellite instability in the endometrium in female patients with chronic inflammation of the uterine mucosa. **Materials and methods** Group I consisted of 30 women with morphologically confirmed high-grade CE; Group II consisted of 30 patients with low-grade CE; Group III consisted of 30 women who sought pregnancy planning and had histologically unchanged endometrium. The degree of CE in patients in groups I and II was variable. We analyzed the expression levels of MLH-1, MSH-2, MSH-6, and PMS-2-proteins in the endometrium by estimating the staining area of nuclei and cytoplasm of the affected cells over the entire slice area. Nonparametric statistical methods with Mann-Whitney test were used. The value of probability of error was set at 0.05. **Results** There was a statistically significant decrease in the level of MMR protein expression in the endometrial samples from the Group I patients compared to the same indices in the Group II and III women. No statistically significant results were found when analyzing the level of MMR protein expression depending on the severity degree of CE. **Discussion** There was a statistically significant decrease in the expression level of the markers studied (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) in endometrial specimens from patients with low-activity CE compared to uterine mucosa biopsy specimens from highly active CE and mid-stage endometrial secretion phase specimens. The described morphological features of the uterine mucosa in patients with low-activity CE are consistent with the findings of other authors. The literature provides indications of structural features of MSI in pre-tumor and tumor processes in the uterine mucosa. **Conclusion** Endometrial samples with low activity and various degrees of CE show statistically significantly lower expression levels of MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 when compared to biopsy specimens from highly active CE and normal endometrial samples, which may indicate pathogenetic heterogeneity in the development of inflammation in the endometrium.

Keywords: chronic endometritis, endometrial microsatellite instability.

For citation:

Kazachkov EL, Zatvornitskaya AV, Kazachkova EA, Voropaeva EE. Chronic endometritis and endometrial microsatellite instability: is there a connection? Ural medical journal 2023;22(2):16-23. (In Russ.). <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2023-22-2-16-23>

ВВЕДЕНИЕ

Воспаление – комплексная местная либо общая сложная защитно-приспособительная реакция организма, относящаяся к ключевым общепатологическим процессам, развивающаяся в ответ на повреждение, вызванное различными патогенными факторами, целью которой является уничтожение повреждающего агента и восстановление поврежденных тканей [1]. При этом, если острое воспаление является преимущественно защитным механизмом против различных патогенов и играет важную роль в восстановлении тканей после альтерации, то

хроническое воспаление характеризуется, главным образом, воспалительно-деструктивными и дисрегуляторными процессами в поврежденной ткани [2]. Наличие макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов, лимфоцитов различных типов приводит к синтезу и накоплению на поле хронического воспаления провоспалительных медиаторов (цитокинов, хемокинов, ИФН-γ, липидных соединений и пр.), которые путем совместного координированного воздействия обуславливают повышение частоты мутаций, нестабильность генома и нарушение процесса репарации ДНК [3].

Одним из вариантов нарушения репарации генома является микросателлитная нестабильность (microsatellite instability, MSI) – результат 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 свидетельствует о дефиците системы MMR, а значит, позволяет говорить о наличии MSI [4, 5].

В онкологии особенности MSI изучены при эндометриоидном раке тела матки [6], раке желудка [7–9], толстой кишки [10–12], щитовидной железы [13], молочной железы [14]. Однако изменения MSI при воспалительных заболеваниях остаются недостаточно изученными. На сегодняшний день воспаление является признанным фактором, способствующим прогрессии онкологического процесса, например, колоректального рака. Наличие MSI отмечено в тканях больных неспецифическим язвенным колитом без видимой дисплазии, что служит основанием предполагать, что MSI появляется на ранних этапах колит-индуцированного канцерогенеза [2].

В случае ряда неопухолевых заболеваниях легких, характеризующихся хроническим воспалительным процессом, зарегистрирован дополнительный вариант MSI – изменения тетра-нуклеотидных локусов или повышенные микросателлитные изменения в отдельных тетра-нуклеотидных повторах (elevated microsatellite alterations at selected tetranucleotide repeats, EMAST) [15, 16]. EMAST связан с функциональным дефицитом MSH-3 в результате транслокации MSH-3 из ядра в цитоплазму, связанной с окислительным стрессом и провоспалительным цитокиновым фоном. Несмотря на то, что в онкологии выявление EMAST чаще определяет группу больных с агрессивным течением онкологического процесса и неблагоприятным прогнозом, в случае патологии легких продемонстрирована возможность возникновения генетической нестабильности без ее ассоциации с неопластической трансформацией [5].

Заслуживает внимания вирусный инфекционный процесс как причина возникновения MSI. В литературе представлены данные о регистрации MSI и ДНК вирусов герпеса I, II типов и цитомегаловируса в измененных тканях при вирусном заболевании склеры [17]. Полагают, что ДНК-содержащие вирусы, встраиваясь в геном клетки-хозяина, приводят к изменению процессов, связанных с репликацией и транскрипцией ДНК, что индуцирует MSI. На возможное влияние вирусной инфекции на микросателлитную нестабильность ДНК указывают и другие авторы. Так, в исследовании A. Naganuma et al. [18] отмечается, что присутствие в гепатоцитах белка вируса гепатита С обуславливало возникновение MSI в клетках печени.

Несмотря на многообразие литературных данных об исследовании MSI при различных воспалительных процессах, данных об изучении MSI при воспалительных поражениях эндометрия в доступной литературе нами не обнаружено. Полагаем, что MSI является не только маркером опухолевой трансформации, но и самостоятельным процессом, который может иметь значение в патогенезе хронического воспаления и требует дальнейшего изучения, что позволит совершенствовать прогностические модели и терапевтическую тактику.

Цель исследования – определить структурные особенности микросателлитной нестабильности в эндометрии у пациенток с хроническим воспалением слизистой оболочки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, проводили на базе гинекологического отделения ГБУЗ Областной перинатальный центр (г. Челябинск), кафедре Патологической анатомии и судебной медицины имени профессора В.Л. Коваленко ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. 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 выявлен хронический эндометрит (ХЭ) высокой степени активности и различной степени выраженности; II группу составили 30 женщин с ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности; III группу – 30 соматически и гинекологически здоровых женщин, обратившихся с целью планирования беременности, гистологическое исследование образцов эндометрия которых выявило нормальную слизистую оболочку матки. Критерии включения: информированное согласие на участие в исследовании и публикацию его результатов в открытой печати, возраст пациенток старше 18 лет. Критерии невключения: аденомиоз, миома матки, подлежащая хирургическому лечению, острые респираторные инфекции.

Исследование имеет дизайн одномоментного нерандомизированного ретроспективного с использованием гистологических, иммуногистохимических, статистических методов.

Образцы эндометрия получали на 18–22 дни менструального цикла с помощью пайпель-биопсии эндометрия. Проводили сравнительное морфологическое исследование образцов слизистой оболочки матки, трактуя морфологические картины в соответствии с общепринятыми критериями. Гистологические препараты готовили по стандартным методикам [19]. Биоптаты эндометрия помещали в 10% раствор нейтрального формалина на 24 часа, затем обезжировали, обезжиживали, парафинизировали в гистологическом автомате по общепри-

нятой методике, 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 $\times 1000$.

Степень выраженности ХЭ оценивали по критериям, предложенным Э.А. Казачковой и соавт. [20] и Г.Х. Толибовой и соавт. [21] (для оценки уровня CD138). Степень активности ХЭ определяли путем полуколичественной морфологической оценки воспалительного процесса при ХЭ [20].

Уровень экспрессии MLH-1 в эндометрии определяли с помощью мышиных моноклональных антител (МКАТ) к MLH-1 (клон G168-728; Cell Marque, USA), для анализа экспрессии MSH-2 использовали специфическую сыворотку к белку MSH-2 (клон G219-1129; Cell Marque, USA), оценку уровня экспрессии MSH-6 осуществляли с использованием МКАТ к MSH-6 (клон 44; Cell Marque, USA), а величину экспрессии PMS-2 оценивали с помощью МКАТ к PMS-2 (клон MRQ-28; Cell Marque, USA). 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 Panoramic-250 компании 3D Histech. Полученные сканы проанализированы программным обеспечением для цифрового анализа изображений QuPath (сборка milestone 4) с применением нейросетевого алгоритма Pixel Classifier при помощи модуля расчета Positive cell detection (PCD) на всей площади отсканированного изображения.

Сравнение между двумя группами проводили с помощью непараметрических статистических методов с использованием критерия Манна-Уитни; для сравнения в более чем 2-х 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 фирмы StatSoft.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин с ХЭ высокой степени активности (I группа пациенток) составил 38,5 (34,5; 41,5) лет, с ХЭ низкой степени активности (II группа) – 36,5 (32,5; 38) лет, у женщин, обратившихся с целью планирования беременности (III группа) – 37,5 (34,5; 41,5) годам.

При анализе жалоб каждая вторая пациентка (16; 53,3%) с ХЭ высокой степени активности предъявляла жалобы на болевой синдром (дис-

менорея, диспареуния или хроническая тазовая боль), каждая третья женщина (10; 33,3%) жаловалась на нарушения менструального цикла и аномальные маточные кровотечения. Только в 4 (13,3%) случаях пациентки указывали на наличие бесплодия. В группе пациенток с ХЭ низкой степени активности абсолютное большинство женщин (25; 83,3%) были направлены в гинекологическое отделение репродуктологами в связи с бесплодием и подготовкой к программам экстракорпорального оплодотворения. В 5 (16,7%) случаях пациентки обратились за медицинской помощью в связи с болевым синдромом, дисменореей. Женщины III группы, обратившиеся с целью планирования беременности, активных жалоб не предъявляли.

Беременности в анамнезе встречались статистически значимо чаще среди пациенток I (26; 86,7%) и III (21; 70%) групп по отношению к 9 (30%) случаям во II группе пациенток с ХЭ низкой степени активности ($p < 0,01$). Хирургические аборт-ы статистически значимо чаще регистрировались среди пациенток с ХЭ (21 (70%) случай в I группе и 16 (53,3%) – во II) по сравнению с женщинами, планировавшими беременность (III группа) – у 9 (30%) пациенток ($p < 0,05$).

Оценка гинекологического анамнеза показала, что пациенток с ХЭ (I и II группы) отличала коморбидность по воспалительным заболеваниям органов малого таза (ВЗОМТ), доброкачественным заболеваниям молочных желез, миоме матки, тогда как среди женщин, обратившихся с целью планирования беременности, вышеуказанная патология не регистрировалась.

При гистологическом исследовании образцов слизистой оболочки матки у пациенток I группы была отмечена выраженная полиморфноклеточная инфильтрация со значительным количеством диффузно рассеянных лимфоцитов, местами формирующих лимфоцитарные фолликулы, скоплениями плазмочитов по 6–8 клеток в поле зрения, умеренно представленными диффузно расположенными нейтрофильными гранулоцитами. Кроме того, регистрировались дистрофические изменения покровных эпителиоцитов и клеток желез (гландулоцитов), включая кариопикноз и кариорексис с формированием апоптозных телец, фибробластическая перестройка стромы и сосудов. Именно эти структурные изменения эндометрия позволили диагностировать ХЭ высокой степени активности и различной степени выраженности.

Имуногистохимический анализ показал, что средняя площадь иммунопозитивных структур, экспрессирующих MLH-1, составляет 80,2 (75,3; 87,6)%, PMS-2-позитивных элементов – 78,6 (75,0; 82,0)% (рис. 1 а, б). Средняя площадь структур, иммунопозитивных к MSH-2, составила 77,5 (71,2; 87,6)%, а к MSH-6 – 89,3 (85,4; 92,3)% (рис. 1 в, г).

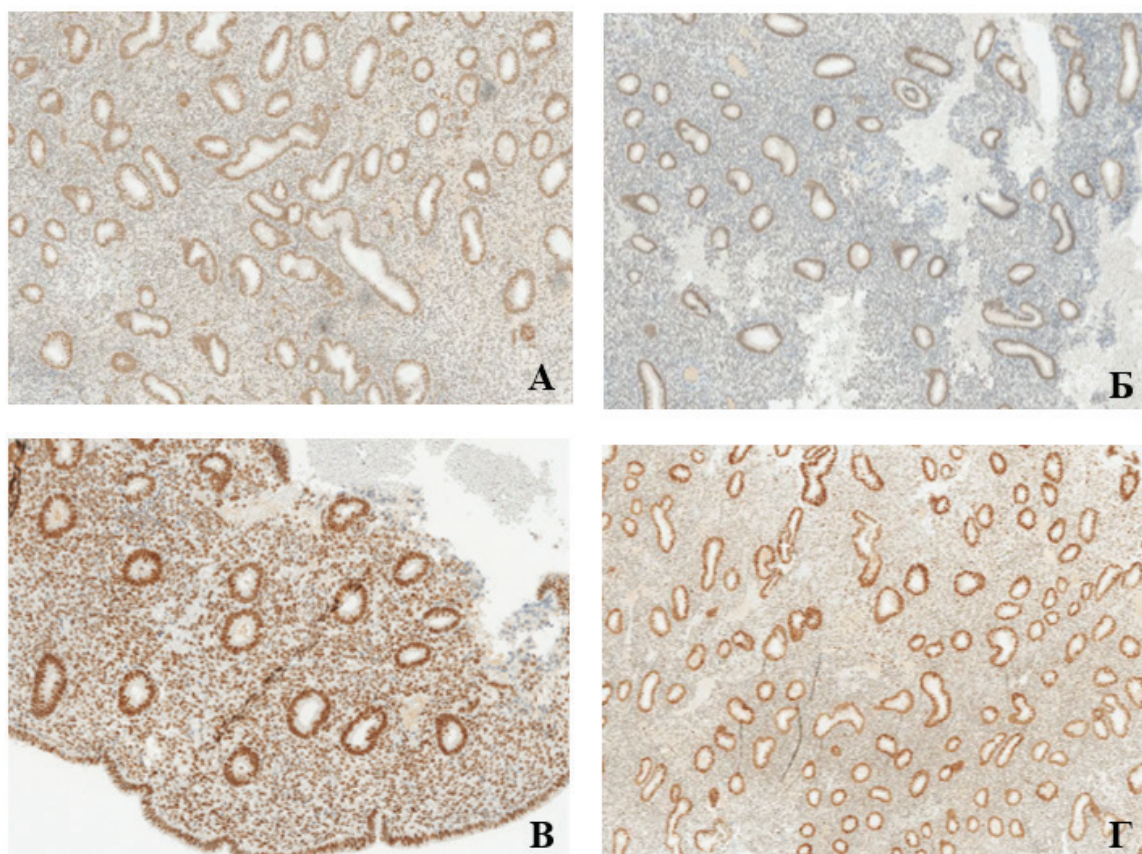


Рис. 1. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR при ХЭ высокой степени активности воспалительного процесса. Иммуногистохимический метод с МКАТ против: а – MLH-1; б – PMS-2; в – MSH-2; г – MSH-6; а, б, г – x100, в – x200.

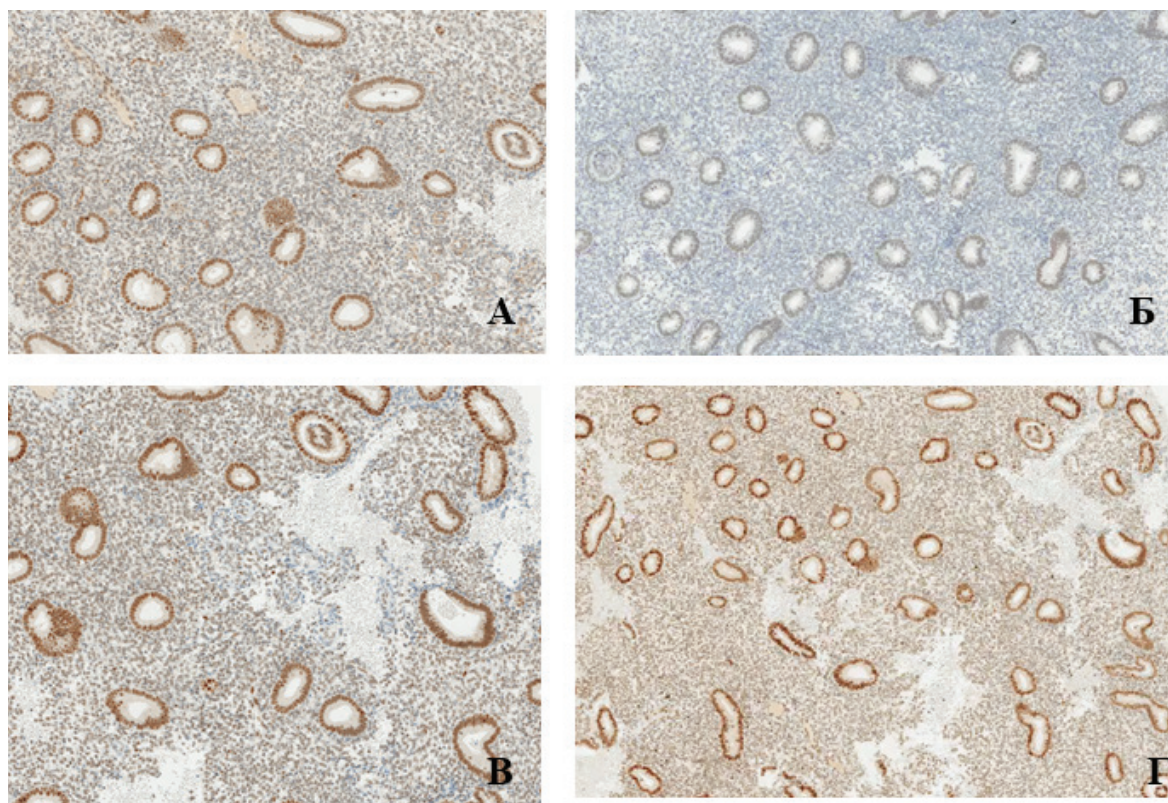


Рис. 2. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR при ХЭ низкой степени активности воспалительного процесса. Иммуногистохимический метод с МКАТ против: а – MLH-1; б – PMS-2; в – MSH-2; г – MSH-6; а, б, г – x100, в – x200

Во II группе наблюдали картину ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности. При этом в толще эндометрия определялись диффузно расположенные единичные нейтрофильные гранулоциты, лимфоциты без тенденции к очаговому скоплению, немногочисленные плазматические и множественные фибробласты.

По результатам иммуногистохимического анализа средняя площадь иммунопозитивных структур в отношении MLH-1 равнялась 58,2 (42,9; 61,3)%, для PMS-2 – 61,8 (54,9; 66,1)% (рисунок 2, а,б). При оценке

экспрессии MSH-2 и MSH-6 средняя площадь иммунопозитивных структур равнялась 47,1 (41,7; 50,5)% и 61,7 (35,4; 89,4)% соответственно (рис. 2 в, г).

Картина строения слизистой оболочки матки женщин, обратившихся с целью планирования беременности (III группа), соответствовала архитектонике эндометрия средней стадии фазы секреции менструального цикла.

Что касается степени выраженности ХЭ, статистически значимых различий в группах пациенток с ХЭ в уровнях экспрессии белков MMR не обнаружено, хотя

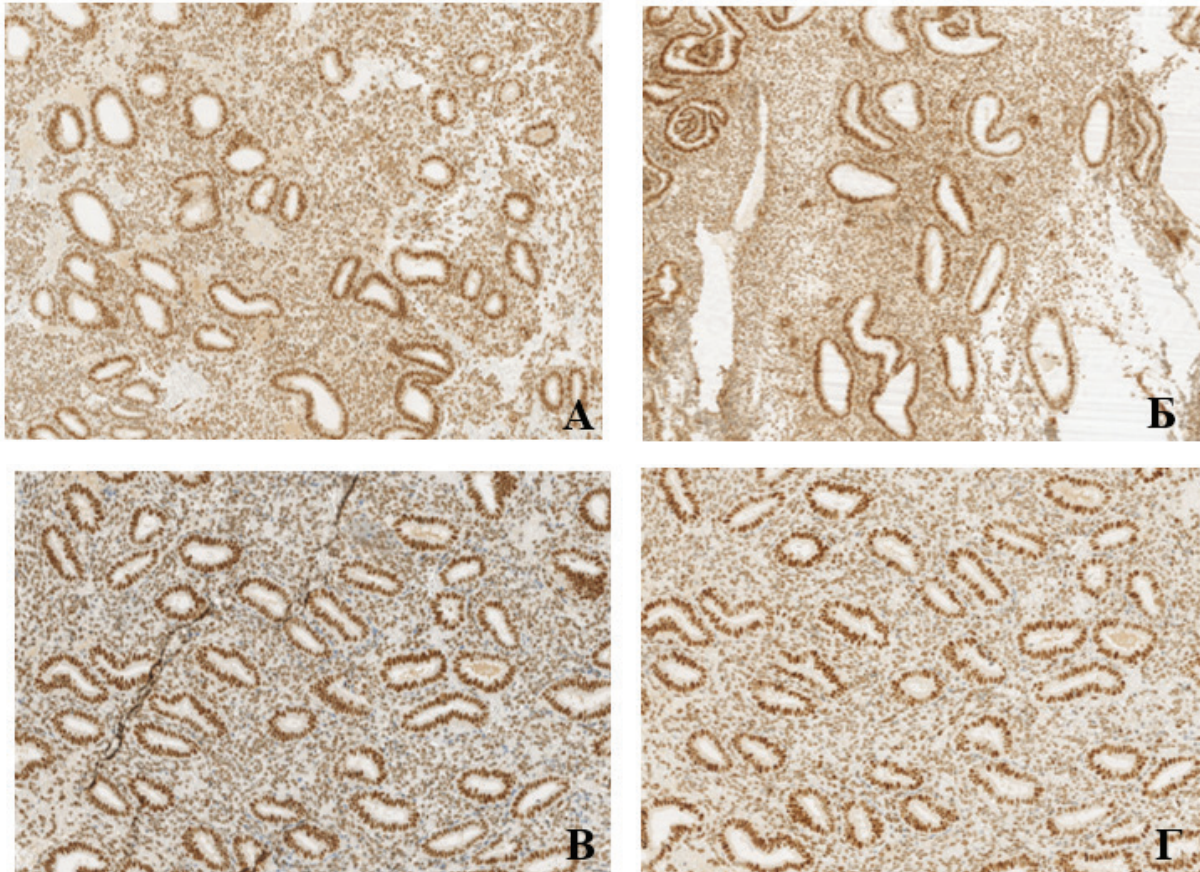


Рис. 3. Экспрессия рецепторов к белкам системы MMR в образцах эндометрия средней стадии фазы секреции менструального цикла. Иммуногистохимический метод с МКАТ против: а – MLH-1; б – PMS-2; в – MSH-2; г – MSH-6; а-г – x100.

и отмечена тенденция к некоторому снижению количества MLH-1-, PMS-2-, MSH-2-, MSH-6-позитивных клеток по мере возрастания степени выраженности воспалительного процесса в эндометрии.

ОБСУЖДЕНИЕ

На основании результатов проведенного исследования установлено, что пациентки с ХЭ высокой степени активности воспалительного процесса (I группа) статистически значимо чаще предъявляли жалобы на болевой синдром различной локализации и нарушения менструального цикла, а в их анамнезе чаще регистрировались беременности. Что касается женщин с ХЭ низкой степени активности воспалительного процесса (II группа), то в этом контингенте статистически значимо чаще регистрировалось бесплодие. В отличие от пациенток, обратив-

шихся с целью планирования беременности, для женщин с ХЭ (I и II группы) была характерна коморбидность по ВЗОМТ, миоме матки, доброкачественным заболеваниям молочных желез, что согласуется с результатами других исследований [22; 23].

При иммуногистохимическом анализе зарегистрировано статистически значимое снижение уровня экспрессии изучаемых маркеров (MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6) в образцах эндометрия пациенток с ХЭ низкой степени активности по сравнению с биоптатами слизистой оболочки матки с ХЭ высокой степени активности и образцами эндометрия средней стадии фазы секреции. Описанные морфологические особенности слизистой оболочки матки у пациенток с ХЭ низкой степени активности, а именно, снижение уровня экспрессии белков MMR, согласуется с результатами исследований других авторов. В ли-

тературе представлены указания на структурные особенности MSI при предопухолевых и опухолевых процессах в слизистой оболочке матки [24]. Так, в процессе ответа организма пациентки на предопухолевые трансформации генерируются реактивные соединения кислорода и азота, что приводит к оксидативному повреждению эпителия кишечника со снижением активности MMR-генов. Ряд провоспалительных цитокинов в клетках опухоли (ФНО, IL-1 β и пр.) стимулирует синтез HIF-1 α , простогландинов и реактивных соединений кислорода. Эти соединения вытесняют с-Мус из MSH-2/MSH-6 промоторов, что приводит к снижению уровня экспрессии MSH-2 и MSH-6 в процессе канцерогенеза. Возможно, схожие изменения происходят в слизистой оболочке матки в случае хронического воспаления. Следует отметить, что структурные особенности уровня MSI при ХЭ высокой степени активности не имеют количественных статистически значимых отличий от одноименных параметров при нормальном эндометрии. Полагая, что разная интенсивность экспрессии протеинов MMR при ХЭ в зависимости от степени активности воспалительного процесса может указывать на патогенетические различия в течении хронического

воспаления в эндометрии, что требует дальнейшего изучения с целью разработки тактики ведения пациенток с данной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Образцы слизистой оболочки матки при ХЭ низкой степени активности и различной степени выраженности отличаются статистически значимо более низким уровнем экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 при сравнении с биоптатами с ХЭ высокой степени активности и образцами нормального эндометрия средней стадии фазы секреции менструального цикла. Вероятно, разные уровни снижения экспрессии MLH-1, PMS-2, MSH-2, MSH-6 в биоптатах эндометрия при ХЭ различной степени активности указывают на патогенетическую неоднородность развития воспаления и возможность формирования условий для предопухолевой трансформации слизистой оболочки матки. Это позволяет предположить, что MSI появляется на ранних этапах ХЭ-ассоциированного канцерогенеза. Полученные нами данные диктуют необходимость дальнейшего изучения особенностей воспаления при ХЭ с целью персонификации тактики ведения пациентки с указанной патологией.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

1. Казачков Е.Л., Осиков М.В. (ред.) Основы патологии: этиология, патогенез, морфология болезней человека: учебник. Москва, ГЭОТАР-Медиа. 2017; 72–93.
Kazachkov E.L., Osikov M.V. (ed.) Fundamentals of pathology: etiology, pathogenesis, morphology of human diseases: textbook. Moscow, GEOTAR-Media. 2017; 72–93. (In Russ.).
2. Сарибекян Э.К., Зубовская А.Г., Шкурников М.Ю. Хроническое воспаление органов желудочно-кишечного тракта и канцерогенез. Биологические аспекты взаимосвязи. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2018;152(4):76–82.
Saribekyan EK, Zubovskaya AG, Shkurnikov MYu. Chronic inflammation of the gastrointestinal tract and carcinogenesis. Biological aspects of the relationship. *Experimental and clinical gastroenterology* 2018;152(4):76–82. (In Russ.).
3. Dawit K, Wook JC, Jennifer C et al. Interplay between DNA repair and inflammation, and the link to cancer. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2014;49(2):116–139. <https://doi.org/10.3109/10409238.2013.875514>.
4. Трякин А.А., Федянин М.Ю., Цуканов А.С. с соавт. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли 2019;9(4):59–69. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of the effectiveness of immunotherapy. *Malignant tumors* 2019;9(4):59–69. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>.
5. Сычевская К.А., Ерохина М.В., Кравченко С.К., Лепеха Л.Н. Нестабильность микросателлитных повторов при неопухолевых заболеваниях легких: взаимосвязь с воспалением. Практическая пульмонология 2021;1:52–60.
Sychevskaya KA, Erokhina MV, Kravchenko SK, Lepekh LN. Instability of microsatellite repeats in non-tumor lung diseases: relationship with inflammation. *Practical pulmonology* 2021;1:52–60. (In Russ.).
6. Deshpande M, Romanski PA, Rosenwaks Z, Gerhardt J. Gynecological Cancers Caused by Deficient Mismatch Repair and Microsatellite Instability. *Cancers (Basel)* 2020;12(11):3319. <https://doi.org/10.3390/cancers12113319>.
7. Мусаелян А.А., Оганян К.А., Назаров В.Д. с соавт. Микросателлитная нестабильность при раке желудка: основы и клиническое применение. Эффективная фармакотерапия 2021;17(30):12–17. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17>.
Musaelyan AA, Ohanyan KA, Nazarov VD et al. Microsatellite instability in gastric cancer: fundamentals and clinical application. *Effective pharmacotherapy* 2021;17(30):12–17. (In Russ.) <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2021-17-30-12-17>.
8. 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.01124>.
9. Cai L, Sun Y, Wang K et al. Lifeng Wang The better survival of msi subtype is associated with the oxidative stress related pathways in gastric cancer. *Front Oncol* 2020;10:1269. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01269>.
10. Мартыанов А.С., Кулигина Е.Ш., Романько А.А., Имянитов Е.Н. Молекулярно-генетическое тестирование рака толстой кишки: клинические аспекты. Альманах клинической медицины 2022;50(1):1–12. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-002>.
Martyanov AS, Kuligina ES, Romanko AA, Imyaninov EN. Molecular genetic testing of colon cancer: clinical aspects. *Almanac of Clinical Medicine* 2022;50(1):1–12. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-002>.
11. Кит О.И., Геворкян Ю.А., Солдаткина Н.В. с соавт. Современные прогностические факторы при колоректальном раке. Колопроктология 2021;20(2):42–49. <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>.

- Kit OI, Gevorkyan YuA, Soldatkina NV et al. Modern prognostic factors in colorectal cancer. *Coloproctology* 2021;20(2):42–49. (In Russ.). <https://doi.org/10.33878/2073-7556-2021-20-2-42-49>.
- 12.Lin A, Zhang J, Luo P. Crosstalk between the MSI status and tumor microenvironment in colorectal cancer. *Front Immunol* 2020;12(11):20–39. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02039>.
- 13.Mastronikolis N, Chrysovergis A, Tsiambas E, Kyrodimos E. Microsatellite instability (MSI) markers in thyroid carcinoma. *J BUON* 2021;26(3):1169.
- 14.Кузнецова О.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. с соавт. Иммуногистохимическое исследование маркеров MSI при раке молочной железы. Архив патологии 2021;83(1):12–17. <https://doi.org/10.17116/patol2021830112>.
- Kuznetsova OA, Zavalishina LE, Andreeva YuYu et al. Immunohistochemical study of MSI markers in breast cancer. *Archive of Pathology*.2021;83(1):12–17. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/patol2021830112>.
15. Vassilakis DA, Sourvinos G, Markatos M et al. Microsatellite DNA instability and loss of heterozygosity in pulmonary sarcoidosis. *Amer J Respir Crit Care Med* 1999;160(5):1729–1733. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.5.9903146>.
- 16.Demopoulos K, Arvanitis DA, Vassilakis DA et al. Genomic instability on hMSH2, hMLH1, CD48 and IRF4 loci in pulmonary sarcoidosis. *Int J Biol Markers* 2002;17(4):224–230. <https://doi.org/10.1177/172460080201700402>.
- 17.Spandidos D, Xinarianos G, Ergazaki M et al. The presence of herpesviruses in pterygium. *Int J Oncol* 1994;5(4):749–752. <https://doi.org/10.3892/ijo.5.4.749>.
- 18.Naganuma A, Dansako H, Nakamura T et al. Promotion of microsatellite instability by hepatitis C virus core protein in human non-neoplastic hepatocyte cells. *Cancer Res* 2004; 64(4):1307–1314. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-03-2992>.
- 19.Меркулов Г.А. Курс патологоанатомической техники. Ленинград, 1961; 114–131.
- Merkulov GA. Course of pathoanatomic technique. Leningrad, 1961; 114–131. (In Russ.).
- 20.Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Хелашвили И.Г., Воропаева Е.Е., Хронический эндометрит и рецептивность эндометрия. Челябинск, 2015; 66–68.
- Kazachkova EA, Kazachkov EL, Khelashvili IG, Voropaeva EE. Chronic endometritis and endometrial receptivity. Chelyabinsk, 2015; 66–68. (In Russ.).
- 21.Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. с соавт. Эндометриальная дисфункция: алгоритм гистологического и иммуногистохимического исследования. Журнал акушерства и женских болезней 2015;LXIV(4):69–77.
- Tolibova GH, Tral TG, Kleshchev MA et al. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical research. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 2015;LXIV(4):69–77. (In Russ.).
- 22.Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология 2018;20(6):53–59. <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>.
- Serebrennikova KG, Arutyunyan NA, Alyokhin AI. Diagnosis and clinical criteria of chronic endometritis. *Gynecology* 2018;20(6):53–59. <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.180070>.
- 23.Радзинский В.Е., Петров Ю.А., Полина М.Л. Хронический эндометрит: современные аспекты. Кубанский научный медицинский вестник 2017;5:69–74. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74>.
- Radzinsky VE, Petrov YuA, Polina ML. Chronic endometritis: modern aspects. *Kuban Scientific Medical Bulletin* 2017;5:69-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2017-24-5-69-74>.
- 24.Rizzo AE, Gordon JC, Berard AR et al. The female reproductive tract microbiome - implications for gynecologic cancers and personalized medicine. *J Pers Med* 2021;11(6):546. <https://doi.org/10.3390/jpm11060546>.

Сведения об авторах:

Е.Л. Казачков – доктор медицинских наук, профессор;
 А.В. Затворницкая – кандидат медицинских наук;
 Э.А. Казачкова – доктор медицинских наук, профессор;
 Е.Е. Воропаева – доктор медицинских наук, доцент.

Information about authors:

E.L. Kazachkov – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 A.V. Zatvornitskaya – Ph.D. in medicine;
 E.A. Kazachkova – Doctor of Science (Medicine), Professor;
 E.E. Voropaeva – Doctor of Science (Medicine), Associate Professor.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflicts of interests The authors declare no conflicts of interests.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source This study was not supported by any external sources of funding.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России.

Ethics approval The study was approved by the local Ethics Committee of the South Ural State Medical University.

Информированное согласие было подписано всеми пациентами.

Informed consent was signed by all patients.

Статья поступила в редакцию 24.01.2023; одобрена после рецензирования 17.02.2023; принята к публикации 01.04.2023.

The article was submitted 24.01.2023; approved after reviewing 17.02.2023; accepted for publication 01.04.2023.