

# Микросателлитная нестабильность в эпителиальных клетках полипа желудка

**Альпидовская О. В.**

*к.м.н., доцент, кафедра общей и клинической морфологии и судебной медицины*

*ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», г. Чебоксары, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Альпидовская Ольга Васильевна; **e-mail:** olavorobeva@mail.ru

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Микросателлитная нестабильность (MSI) – предрасположенность к мутациям, возникающая в результате нарушения репарации несоответствия ДНК, является важным фактором возникновения и развития опухолей. Цель исследования – описать MSI с маркерами MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6 в эпителиальных клетках доброкачественных образований желудка. Выявлено, что феномен микросателлитной нестабильности отмечался в полиповидных образованиях желудка, кроме фовеолярной гиперплазии в следующем процентном составе: в гиперпластических полипах – феномен микросателлитной нестабильности низкой степени (40%), высокой степени (19%), отсутствовала (41%); в аденоме фовеолярного типа с дисплазией низкой степени – феномен микросателлитной нестабильности низкой степени (18,8%), высокой степени (31,2%), отсутствовала (50%); в аденоме фовеолярного типа с дисплазией высокой степени – феномен микросателлитной нестабильности низкой степени (0%), высокой степени (42%), отсутствовала (58%). Наибольшая реакция наблюдается при аденоме фовеолярного типа с дисплазией высокой и низкой степени, что позволяет предположить, что феномен микросателлитной нестабильности может играть определенную роль в процессе злокачественной трансформации.

**Ключевые слова:** микросателлитная нестабильность, гиперпластические полипы, аденоматозные полипы, иммуногистохимический метод

**doi:** 10.29234/2308-9113-2025-13-1-16-21

**Для цитирования:** Альпидовская О. В. Микросателлитная нестабильность в эпителиальных клетках полипа желудка. *Медицина* 2025; 13(1): 16-21

## Введение

В последние годы в диагностике рака используется иммуногистохимический метод (ИГХ) экспрессии белков, которые отвечают за репарацию неспаренных оснований ДНК, таких как MLH1, MSH2, MSH6 и PMS2. Так при нарушении в генах, кодирующих данные белки, развивается феномен микросателлитной нестабильности (MSI) [1].

Доброкачественные эпителиальные образования желудка гетерогенны, к ним относят гиперпластические полипы по классификации ВОЗ – это гиперпластические полипы и фовеолярная гиперплазия (является начальной стадией развития гиперпластического полипа) [2,3]. Также существует «Гиперпластический полип с очаговым аденоматозом», в случае появления очага (чаще у верхушки) аденоматозного строения [2,3]. Признаки

дисплазии или рака в гиперпластическом полипе обнаруживают редко [4]. В литературе описаны случаи выявления аденокарциномы в гиперпластическом полипе, частота колеблется в различных работах 10 (2,1%) из 477 [5], 10 (2,1%) из 483 [6], 4 (3,3%) из 120 [7] и 1 (0,6%) из 160 [8] и в среднем составляет 2,1%, обычно это касается крупных полипов (более 1-2 см). Диспластические изменения в гиперпластическом полипе выявляются немного чаще: 51 (10%) из 497 [9], 19 (4%) из 477 [5], 0,8% [6], 2 (1,7%) из 120 [7] и 4% [8]) и обычно располагаются вблизи очагов рака. Частота встречаемости кишечной метаплазии в гиперпластическом полипе значительно варьирует в различных работах: 23 (4,6%) из 497 [9], 1,6% [6], 3 (2,5%) из 120 [7] и 16% [8]), однако она практически не выявляется в гиперпластическом полипе с очагами дисплазии или рака, что косвенно свидетельствует об отсутствии связи кишечной метаплазии и злокачественной трансформации в гиперпластическом полипе [10-11].

Выявляются аденомы фовеолярного типа, аденомы из пилорических желез, аденомы из кислотообразующих желез, а также аденомы кишечного типа. Причем каждая из этих категорий может сопровождаться дисплазией высокой или низкой степени. Аденомам кишечного типа соответствуют коды МКБ-О 8144/0 и 8144/2 в зависимости от степени дисплазии, а для всех разновидностей аденоматозных полипов предусмотрены единые коды 8210/0 и 8210/2 [2].

Все чаще полипы желудка встречаются у людей не только пожилого и старческого, но и молодого возраста.

## Цель исследования

Цель исследования – описать феномен микросателлитной нестабильности иммуногистохимическим методом с маркерами MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6 в эпителиальных клетках полипа желудка.

## Материалы и методы исследования

Изучены биоптаты гастроскопии 352 пациентов в возрастном диапазоне от 28 до 86 лет (средний возраст составил 56 лет) по данным патологоанатомического отделения Республиканского онкологического диспансера. Всего изучено 100 полипов. Готовились парафиновые срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Проводилось иммуногистохимическое исследование с использованием мышиных моноклональных антител (Diagnostic BioSystems, США) к белкам системы MMR: MLH-1 (клон G168-15, разведение 1:50), MSH2 (клон DBM15.82, разведение 1:100), MSH6 (клон 44, разведение 1:50), PMS2 (клон A16-4, готовые к применению). Использовалась система детекции PolyVue Plus HRP/DAB (Diagnostic BioSystems, США). Депарафинирование и регидратацию,

высокотемпературную демаскировку антигенов с использованием EDTA буфера (pH 8,0), инкубацию с антителами проводили в соответствии с протоколом производителя. Лимфоциты воспалительного инфильтрата, а также клетки стромы использовали в качестве внутреннего положительного контроля. Появление MSI оценивалось при отсутствии экспрессии в эпителиальных клетках полипов в парах MLH1 и PMS2 или MSH6 и MSH2, или всех четырех маркеров [1].

MSI высокой степени – отсутствие экспрессии маркеров MLH1 и PMS2 или всех четырех маркеров (MLH1, PMS2, MSH2 и MSH6) в образованиях желудка. MSI низкой степени – отсутствие экспрессии маркеров MSH2 и MSH6.

Изучение микропрепаратов осуществляли на микроскопе Axio Lab. A1 (Carl Zeiss, Германия). Статистический анализ выполняли в программах MS Excel, Statistica 10.0 (IBM corp., USA). Подсчитывали пространственное распределение окрашенных клеток, %.

## Результаты

В изученных образованиях желудка (гиперпластический, фовеолярная гиперплазия, аденома фовеолярного типа с дисплазией высокой и низкой степени) выявлялись признаки феномена микросателлитной нестабильности (маркеры – MLH1, PMS2, MSH6 и MSH2). Феномен микросателлитной нестабильности отмечался в полиповидных образованиях желудка, кроме фовеолярной гиперплазии в следующем процентном составе: в гиперпластических полипах – феномен микросателлитной нестабильности низкой степени (40%), высокой степени (19%), отсутствовала (41%); в аденоме фовеолярного типа с дисплазией низкой степени – феномен микросателлитной нестабильности низкой степени (18,8%), высокой степени (31,2%), отсутствовала (50%); в аденоме фовеолярного типа с дисплазией высокой степени – феномен микросателлитной нестабильности низкой степени (0%), высокой степени (42%), отсутствовала (58%).

По данным литературы [12-13] при злокачественных образованиях при диагностике феномена микросателлитной нестабильности отмечалось отсутствие ИГХ маркеров в очагах злокачественной трансформации. По результатам некоторых исследователей при предраковых поражениях толстой кишки предлагается на основании только PMS2 и MSH6 и их выпадении диагностировать феномен микросателлитной нестабильности [16].

Полиповидные образования желудка являются доброкачественными, не описано критериев для постановки диагноза феномена микросателлитной нестабильности, отсутствие только одного маркера MLH1 считается достаточным для диагностики феномена микросателлитной нестабильности [12,13]. Таким образом, при появлении подозрений на дисплазию в образованиях желудка рекомендуется осуществлять ИГХ с MLH1, и при

наличии отсутствия экспрессии данного маркера диагностировать как дисплазию высокой степени, даже при минимальных гистологических проявлениях дисплазии.

## Обсуждение

Гиперпластические полипы желудка традиционно рассматриваются как доброкачественные поражения, не имеющие злокачественного потенциала. Однако отдельными авторами показана возможность злокачественной трансформации гиперпластических полипов желудка, особенно тех, размер которых превышает 1 см [10]. При этом многоточковая биопсия образования не всегда оказывается эффективной для выявления очагов аденокарциномы и дисплазии. Гиперпластические полипы возникают в результате нарушения регенераторных процессов на ограниченном участке слизистой оболочки желудка. Наличие в ряде случаев в гиперпластических полипах очагов аденоматоза позволяет предположить морфогенетическую связь гиперпластических и аденоматозных полипов и возможность аденоматозной трансформации. При патоморфологической диагностике не всегда удастся выявить характерные гистологические признаки, в связи с этим необходимо проводить ИГХ маркеров феномена микросателлитной нестабильности, что позволит оценить дальнейший прогноз и возможность проведения скрининга рака желудка.

## Вывод

ИГХ маркеры феномена микросателлитной нестабильности (кроме фовеолярной гиперплазии): гиперпластические полипы – MSI низкой степени, аденома фовеолярного типа с дисплазией высокой и низкой степени – MSI высокой степени. Наибольшая реакция наблюдается при аденоме фовеолярного типа с дисплазией высокой и низкой степени, что позволяет предположить, что феномен микросателлитной нестабильности может играть определенную роль в процессе злокачественной трансформации.

## Литература

1. Кононов А.В., Рубцов В.А., Парыгина М.Н. Предраковые изменения слизистой оболочки желудка: от прогениторной клетки и микросателлитной нестабильности к клинической интерпретации риска рака желудка. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2024; 34(4): 50-63, doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63
2. Данилова Н.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г. Классификация эпителиальных опухолей желудка ВОЗ 2019 г., 5-е издание. *Архив патологии* 2020; 82(4): 58-69, doi: 10.17116/patol20208204158
3. Альпидовская О.В. Полиповидные образования желудка (обзор). *Вестник научных конференций* 2024; (5-1): 11-13.

4. Пуга М.Ю., Гуськова О.Н. Патогистологические особенности гиперпластических полипов желудка. *Тверской медицинский журнал* 2016; (4): 65-68.
5. Daibo M, Itabashi M, Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol.* 1987; 82(10): 1016-1025.
6. Orłowska J., Jarosz D., Pachlewski J., Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(12): 2152-2159.
7. Zea-Iriarte W.L., Sekine I., Itsuno M., Makiyama K., Naito S., Nakayama T., Nishisawa-Takano J.E., Hattori T. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Dig Dis Sci.* 1996; 41(2): 377-386, doi: 10.1007/bf02093832
8. Abraham S.C., Singh V.K., Yardley J.H., Wu T.T. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(4): 500-507, doi: 10.1097/00000478-200104000-00010
9. Terada T. Malignant transformation of foveolar hyperplastic polyp of the stomach: a histopathological study. *Med Oncol.* 2011; 28(4): 941-944, doi: 10.1007/s12032-010-9556-6
10. Данилова Н.В., Попов П.В., Олейникова Н.А., Мальков П.Г., Харлова О.А., Юсупова Х.И., Арапов М.А. Аденокарцинома в гигантском гиперпластическом полипе желудка. *Архив патологии* 2017; 79(6): 43-52.
11. Pai R.K., Bettington M., Srivastava A., Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Modern Pathology* 2019; 32(10): 1390-1415.
12. Богомолова И.А., Антонеева И.И., Долгова Д.Р. Клинические особенности течения колоректального рака у пациентов с мутациями генов БОБК сигнального пути. *Ульяновский медико-биологический журнал* 2019; (1): 60-67.
13. Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Олюшина Е.М., Франк Г.А., Кузнецова О.А., Тележникова И.М., Виноградов И.И., Москвина Л.В. Исследование МБ1-фенотипа уротелиального рака мочевого пузыря иммуногистохимическим методом. *Архив патологии* 2020; 82(1): 5-14.

## Microsatellite Instability in Epithelial Cells of Gastric Polyp

**Alpidovskaya O. V.**

*MD, PhD, Assistant Professor, Chair for General and Clinical Morphology and Forensic Medicine*

*Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russian Federation*

**Corresponding Author:** Alpidovskaya Olga; **e-mail:** olavorobeva@mail.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

Microsatellite instability (MSI) is a predisposition to mutations resulting from impaired DNA mismatch repair and is an important factor in the occurrence and development of tumors. The aim of this study was to describe MSI using markers MLH1, PMS2, MSH2, and MSH6 in epithelial cells of benign gastric lesions. It was found that the phenomenon of microsatellite instability was observed in polypoid gastric lesions, except for foveolar hyperplasia, in the following percentages: in hyperplastic polyps – low-level MSI (40%), high-level MSI (19%), and absence of MSI (41%); in foveolar-type adenoma with low-grade dysplasia – low-level MSI (18.8%), high-level MSI (31.2%), and absence of MSI (50%); in foveolar-type adenoma with high-grade dysplasia – low-level MSI (0%), high-level MSI (42%),

and absence of MSI (58%). The highest response was observed in foveolar-type adenoma with high-grade and low-grade dysplasia, suggesting that microsatellite instability may play a role in the process of malignant transformation.

**Key words:** microsatellite instability, hyperplastic polyps, adenomatous polyps, immunohistochemical method

## References

1. Kononov A.V., Rubcov V.A., Parygina M.N. Predrakovye izmeneniya slizistoj obolochki zheludka: ot progenitornoj kletki i mikrosatelitnoj nestabil'nosti k klinicheskoj interpretacii riska raka zheludka. [Precancerous changes in the gastric mucosa: from progenitor cell and microsatellite instability to clinical interpretation of gastric cancer risk]. *Rossijskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Proctology]* 2024; 34 (4): 50-63, doi: 10.22416/1382-4376-2024-34-4-50-63 (In Russ.)
2. Danilova N.V., Oleynikova N.A., Malkov P.G. Klassifikacija epitelial'nyh opuholej zheludka VOZ 2019 g., 5-e izdanie. [WHO classification of epithelial tumours of the stomach 2019, 5th edition.] *Arhiv patologii. [Archives of pathology]* 2020; 82 (4): 58-69. 10.17116/patol20208204158 (In Russ.)
3. Alpidovskaya O.V. Polipovidnye obrazovaniya zheludka (obzor). [Polypoid formations of the stomach (review).] *Vestnik nauchnyh konferencij [Bulletin of scientific conferences]* 2024; (5-1): 11-13. (In Russ.)
4. Puga M.Yu., Guskova O.N. Patogistologicheskie osobennosti giperplasticheskikh polipov zheludka. [Pathohistological features of hyperplastic gastric polyps.] *Tverskoj medicinskij zhurnal [Tver Medical Journal]* 2016; (4): 65-68. (In Russ.)
5. Daibo M., Itabashi M., Hirota T. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol.* 1987; 82(10): 1016-1025.
6. Orłowska J., Jarosz D., Pachlewski J., Butruk E. Malignant transformation of benign epithelial gastric polyps. *Am J Gastroenterol.* 1995; 90(12): 2152-2159.
7. Zea-Iriarte W.L., Sekine I, Itsuno M., Makiyama K., Naito S., Nakayama T., Nishisawa-Takano J.E., Hattori T. Carcinoma in gastric hyperplastic polyps. A phenotypic study. *Dig Dis Sci.* 1996; 41 (2): 377-386, doi: 10.1007/bf02093832
8. Abraham S.C., Singh V.K., Yardley J.H., Wu T.T. Hyperplastic polyps of the stomach: associations with histologic patterns of gastritis and gastric atrophy. *Am J Surg Pathol.* 2001; 25(4): 500-507, doi: 10.1097/0000478-200104000-00010
9. Terada T. Malignant transformation of foveolar hyperplastic polyp of the stomach: a histopathological study. *Med Oncol.* 2011; 28(4): 941-944, doi: 10.1007/s12032-010-9556-6
10. Danilova N.V., Popov P.V., Oleynikova N.A. Adenokarcinoma v gigantskom giperplasticheskom polipe zheludka. [Adenocarcinoma in a giant hyperplastic polyp of the stomach.] *Arhiv patologii [Archives of pathology]* 2017; 79(6): 43-52.
11. Pai R.K., Bettington M., Srivastava A., Rosty C. An update on the morphology and molecular pathology of serrated colorectal polyps and associated carcinomas. *Modern Pathology.* 2019; 10 (32): 1390-1415.
12. Bogomolova I.A., Antoneeva I.I., Dolgova D.R. Klinicheskie osobennosti techeniya kolorektal'nogo raka u pacientov s mutacijami genov BOBK signal'nogo puti. [Clinical features of the course of colorectal cancer in patients with mutations of the genes of the BAK signaling pathway.]. *Ul'yanovskij mediko-biologicheskij zhurnal [Ulyanovsk Medical and Biological Journal]* 2019; 1: 60-67.
13. Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Olyushina E.M., Frank G.A. Issledovanie MB1-fenotipa urotelial'nogo raka mochevogo puzyrya immunogistohimicheskim metodom. [Study of the MB1 phenotype of urothelial bladder cancer using the immunohistochemical method.]. *Arhiv patologii [Archives of pathology]*. 2020; 1 (82): 5-14.