

Возможность выявления триптаза-позитивных тучных клеток, ассоциированных с опухолью при спорадической медуллярной карциноме щитовидной железы

Е.В. Бондаренко¹, М.В. Бялясин², А.А. Костин², А. Шевэ¹, А.В. Алехнович², Ф.М. Абдулхабирова¹, Д.А. Атякшин²

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии имени акад. И.И. Дедова МЗ РФ, Москва, Россия;

²Российский университет дружбы народов им. П. Лумумбы, Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. На сегодняшний день в литературе не описаны исследования, направленные на изучение значения тучных клеток в развитии спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы. В то же время доказано их участие в прогрессировании эпителиальных злокачественных новообразований различных локализаций. Кроме того, установлено, что количество тучных клеток может служить независимым предиктором длительного выживания без прогрессирования у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы.

Цель — показать возможности иммуногистохимической детекции тучных клеток в опухолевом микроокружении спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы.

Методы. Исследование проведено на гистологических срезах образцов спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы с применением иммуногистохимической детекции триптазы в тучных клетках. Далее проведено обучение модели свёрточной нейронной сети (CNN, convolutional neural network) для сегментации положительно окрашенных клеток с последующим расчётом результатов.

Результаты. Выявлен ряд потенциально клинически значимых показателей, таких как: взаимосвязь количества тучных клеток в строме щитовидной железы с возрастом пациентов; корреляция количества тучных клеток в опухоли со стадией Т согласно классификации TNM (8-е издание); особенности локализации тучных клеток с иными клетками опухолевого микроокружения.

Заключение. Проведённое исследование подтвердило наличие тучных клеток в строме медуллярной карциномы щитовидной железы и выявило их количественные различия в зависимости от размера узла. Обнаруженное активное воздействие тучных клеток на атипичные клетки спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы и другие компоненты опухолевого микроокружения является важным критерием для интерпретации биологических эффектов тучных клеток в отношении данного типа опухоли и заслуживает дополнительного анализа с целью разработки диагностических алгоритмов и повышения объективности прогноза.

Ключевые слова: медуллярная карцинома; тучные клетки; иммунное окружение; иммуногистохимическая детекция.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бондаренко Е.В., Бялясин М.В., Костин А.А., Шевэ А., Алехнович А.В., Абдулхабирова Ф.М., Атякшин Д.А. Возможность выявления триптаза-позитивных тучных клеток, ассоциированных с опухолью при спорадической медуллярной карциноме щитовидной железы // Морфология. 2026. Т. 164, № 1. С. XX–XX. DOI: 10.17816/morph.679924 EDN: VHCMGC

© Эко-Вектор, 2026

Статья доступна по лицензии CC BY-NC-ND 4.0 International

Рукопись получена: 04.06.2025

Рукопись одобрена: 07.07.2025

Опубликована online: 03.10.2025

The feasibility of detecting tryptase-positive tumour-associated mast cells in sporadic medullary thyroid carcinoma

Ekaterina V. Bondarenko¹, Maxim V. Balyasin², Andrey A. Kostin², Anastassia Chevais¹, Alexander V. Alekhnovich², Fatima M. Abdulkhabirova¹, Dmitrii A. Atiakshin²

¹Endocrinology Research Center, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: To date, there have been no studies that have investigated the role of mast cells in the development of sporadic medullary carcinoma of the thyroid. However, there is evidence that they are involved in the progression of epithelial malignancies of various localisations and as an independent predictor of long-term progression-free survival in neuroendocrine tumours of the pancreas.

AIM: To show the possibilities of immunohistochemical detection of TC in the tumour microenvironment of sporadic MCRC.

METHODS: The present study was conducted on histological sections of paraffin blocks of sporadic medullary thyroid carcinoma, with the use of immunohistochemical detection of mast cell tryptase. Subsequently, a CNN (convolutional neural network) model was trained for the segmentation of DAB-stained cells, followed by the calculation of the results.

RESULTS: The results of the study revealed a number of possible clinically significant correlations, including: a correlation between the number of mast cells in the thyroid stroma and the age of patients; a correlation between the number of mast cells detected in the tumour at different stages according to the 8th edition of the TNM classification; and peculiarities of co-localisation of mast cells with other cells in the tumour environment.

CONCLUSION: The study provides evidence for the presence of mast cells in the stroma of medullary carcinoma, and for quantitative differences in mast cell numbers at different node sizes. The active effect of TC on atypical cells of sporadic medullary thyroid carcinoma and other components of the tumour microenvironment, as detected in the study, is an important criterion for interpreting the biological effects of TC in relation to the tumour. Further analysis is required for the development of diagnostic algorithms and the improvement of prognosis objectivity.

Keywords: medullary carcinoma; mast cells; immune environment; immunohistochemical detection.

TO CITE THIS ARTICLE:

Bondarenko EV, Balyasin MV, Kostin AA, Chevais A, Alekhnovich AV, Abdulkhabirova FM, Atiakshin DA. The feasibility of detecting tryptase-positive tumour-associated mast cells in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Morphology*. 2026;164(1):XX-XX. DOI: 10.17816/morph.679924
EDN: VHCMGC

© Eco-Vector, 2026

Article can be used under the CC BY-NC-ND 4.0 International License

Received: 04.06.2025

Accepted: 07.07.2025

Published online: 03.10.2025

ОБОСНОВАНИЕ

Медуллярная карцинома щитовидной железы (МКЩЖ) — злокачественная опухоль, развивающаяся из кальцитонин продуцирующих парафолликулярных С-клеток щитовидной железы [1]. МКЩЖ составляет приблизительно 2% всех злокачественных новообразований щитовидной железы и в 25% случаев является наследственным заболеванием, возникающим в результате аутосомно-доминантных мутаций зародышевой линии с усилением функции в протоонкогене *RET*, что указывает на синдром множественной эндокринной неоплазии (МЭН2А или МЭН2В). При этом этиология спорадических форм МКЩЖ до сих пор неизвестна [2].

Течение МКЩЖ на данный момент непредсказуемо, а клинические формы варьируют от индолентных до фульминантных. Разработка классификации МРЩЖ с учётом молекулярных особенностей и стратификации риска прогрессии заболевания имеет ключевое значение для оптимизации алгоритмов лечения пациентов с этим типом карциномы. На сегодняшний день, согласно большинству мировых клинических рекомендаций, основным методом лечения является хирургический, объём которого сводится к тиреоидэктомии с центральной лимфодиссекцией, что сопряжено с достаточно высокими рисками осложнений [3–8]. Стратификация МКЩЖ позволит выделить группы пациентов, которым показаны более агрессивные методы лечения, а также тех, у кого заболевание протекает более медленно и требует лишь динамического наблюдения. Внедрение молекулярной стратификации поможет точнее прогнозировать ответ на лечение, минимизировать побочные эффекты терапии и улучшить общие показатели выживаемости. Кроме того, такая классификация станет основой для разработки новых методов таргетной терапии, направленных на конкретные молекулярные мишени, что повысит эффективность лечения и улучшит качество жизни пациентов. На сегодняшний день стратификация рисков основана только на индексе пролиферативной активности и наличии некрозов в опухоли, однако продолжается поиск новых маркеров и предикторов заболевания [9].

Роль тучных клеток (ТК) в развитии патологии щитовидной железы рассмотрена недостаточно. Известно, что ТК являются клетками врождённого иммунитета и их участие в патогенезе аллергических заболеваний изучено достаточно подробно [10]. Несмотря на ограниченное количество исследований также установлено, что ТК играют значительную роль в патофизиологии щитовидной железы. В исследовании V.V. Zdor и соавт. [11] продемонстрирована взаимосвязь между количеством ТК и различными неопухолевыми поражениями щитовидной железы. При воздействии избыточного количества тиреоидных гормонов в щитовидной железе запускаются воспалительные реакции. При этом ТК ткани железы сверхэкспрессируют костимулирующий CD86, что подтверждает их участие в презентации аутоантигенов [11]. ТК также участвуют в регуляции микроциркуляции и ангиогенеза, влияя на функциональную активность тиреоцитов. Полученные рядом авторов данные свидетельствуют о том, что при подостром тиреоидите ТК, экспрессирующие факторы роста, участвуют в восстановлении ткани щитовидной железы через модуляцию фолликулогенеза и ангиогенеза [12].

Установлено, что ТК участвуют в прогрессировании новообразований различных локализаций. Среди клеточных популяций, инфильтрирующих строму опухоли, именно ТК могут влиять на несколько аспектов биологии опухоли, включая её развитие и прогрессирование, ангиогенез, лимфангиогенез и ремоделирование тканей [12–16]. При развитии и росте опухоли происходит таргетная дегрануляция ТК, что сопровождается высвобождением факторов, стимулирующих ангиогенез и метастазирование [17, 18]. В свою очередь при злокачественных новообразованиях щитовидной железы (папиллярной, фолликулярной, дифференцированной высокозлокачественной и низкодифференцированной карциномах) наблюдается усиление инфильтрации ТК по сравнению с нормальной тканью железы, при этом увеличение количества ТК коррелирует с плохим прогнозом [19].

Требуют отдельного внимания и особенности гистогенеза МКЩЖ. Этиология данной карциномы кардинально отличается от иных образований щитовидной железы. Принято считать, что МКЩЖ относится к нейроэндокринным опухолям [20]. По данным S. Mo и соавт. и D. Meng и соавт. высокая концентрация ТК является независимым предиктором длительного выживания без прогрессирования при нейроэндокринных опухолях в поджелудочной железе разной степени злокачественности (Grade 1, 2, 3) [21, 22].

На сегодняшний день нет исследований, направленных на изучение роли ТК в течении спорадической медуллярной карциномой щитовидной железы, что делает эту проблему особенно актуальной, учитывая разные концепции исследователей.

Цель исследования — показать возможности иммуногистохимической детекции тучных клеток в опухолевом микроокружении спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы.

МЕТОДЫ

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено ретроспективное многоцентровое наблюдательное исследование парафиновых гистологических срезов образцов спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы.

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

В исследовании приняли участие ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России и Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы.

Проведённое исследование не имеет фиксированных временных точек и носит наблюдательный характер.

КРИТЕРИИ СООТВЕТСТВИЯ

Всего в исследовании приняли участие 43 пациента: 12 мужчин и 31 женщина в возрасте 40–65 лет. На дооперационном этапе всем пациентам проведено молекулярно-генетический анализ периферической крови с использованием метода высокопроизводительного секвенирования NGS (Next-Generation Sequencing). Герминальных патогенных и условно-патогенных однонуклеотидных вариантов (SNV, Single Nucleotide Variant) в гене *RET* выявлено не было.

ОПИСАНИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Всем пациентам проведено хирургическое лечение в объёме тиреоидэктомии (76,5% пациентов) и гемитиреоидэктомии (23,5%). Каждому образцу ткани щитовидной железы был присвоен индивидуальный идентификационный номер, что позволило обезличить материал при дальнейшем исследовании.

ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основной исход исследования

Количественная оценка триптаза-позитивных тучных клеток в опухолевом микроокружении спорадической медуллярной карциномы щитовидной железы.

Методы регистрации исходов

Иммуногистохимическое исследование

Для иммуногистохимического исследования срезы (3µm) депарафинизировали. Далее проводили извлечение антигена путём нагревания срезов с буфером для восстановления эпитопов R-UNIVERSAL (Aptum Biologics Ltd., Великобритания; в парогенераторе при температуре 95 °C, 30 мин). Этап блокирования эндогенных Fc-рецепторов перед инкубацией с первичными антителами было исключён в соответствии с опубликованными рекомендациями [23]. После извлечения антигена и нейтрализации эндогенной пероксидазы срезы окрашивали иммуногистохимическим методом с использованием первичных антител к триптазе (разведение 1:2000, моноклональные антитела мыши, кат. № ab2378; Abcam, Великобритания). Антиген визуализировали с помощью вторичных антител (разведение 1:2000, поликлональные антитела козы, кат. № ab6789; Abcam, Великобритания) и хромогена DAB (3,3'-диаминобензидин).

U-Net сегментация триптаза-позитивных клеток

Для обучения свёрточной нейронной сети (CNN, convolutional neural network), предназначенной для сегментации триптаза-позитивных клеток, была сформирована выборка из 67 полнослайдовых изображений (WSI, Whole Slide Imaging) иммуногистохимических препаратов. Затем на изображениях выделили 694 области интереса с положительно окрашенными клетками и без таковых. Размер каждого изображения (области интереса) 512×512 пикселей при разрешении 0,5029 мкм/пиксель и увеличении ×20. Экспертную аннотацию областей интереса провели в программе QuPath (версия 0.5.1) [24]. Далее осуществляли бинаризацию изображений с присвоением значения 1 иммунопозитивным участкам и значения 0 — иммунонегативным зонам. Итоговый набор включал 694 бинарные маски и соответствующие им исходные изображения иммуногистохимических препаратов. Общий массив данных стратифицировали на три подвыборки: 541 изображение для тренировочной выборки (78,0%), 73 — для тестовой (10,5%) и 80 — для валидационной (11,5%). Обучение проведено в программе DeepMIB версии 2.91 beta20 (Университет Хельсинки, Финляндия) [25]. Сегментацию осуществляли с применением свёрточной

нейронной сети архитектуры U-Net с тремя уровнями глубины и 32 фильтрами. Для сохранения исходного разрешения изображений понижение дискретизации не использовали. После первичного обучения применили метод «human-in-the-loop» — верификацию результатов квалифицированным патоморфологом, что позволило расширить аннотированную выборку до 808 изображений (655 изображений в тренировочной выборке). Патоморфолог внёс корректировки в 114 изображений, на которых сегментация была недостаточной и/или ошибочной. После этого провели повторное обучение в течение 500 эпох; в ходе обучения применяли аугментацию данных.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Распределение пациентов согласно классификации TNM (Tumor-Node-Metastasis, 8-е издание) представлено в табл. 1. Неравномерность выборки обусловлена особенностями работы НМИЦ эндокринологии, в которой большое внимание уделяется ранней диагностике, выявлению и лечению медуллярной карциномы.

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Для оценки качества модели использовали следующие показатели: коэффициент пересечения (Intersection over Union, IoU), граничный F1-показатель (Boundary F1-Score, BF) и точность (Accuracy, ACC). Модель применяли к тестовому набору данных с помощью программы FastPathology (версия 1.1.3; Норвежский университет науки и технологий, Норвегия). Модель верифицировали на выборке, включающей все полнослайдовые изображения. Полученные результаты сегментации иммунопозитивных клеток количественно проанализированы в программе QuPath.

Статистический анализ осуществляли в программной среде R (версия 4.4.0; R Foundation, Австрия) с использованием стандартных методов обработки данных. Для оценки соответствия модели провели корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции Спирмена, сравнивали плотность триптаза-позитивных клеток в опухолевых и внеопухолевых зонах с качественной оценкой, данной патоморфологом. Количественные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения, медианы и 1 и 3 квартиля (25, 75 перцентили), минимального и максимального значения. Провели оценку метрик IoU, F1-Score и ACC для каждого изображения в тестовой выборке. Статистически значимыми считали различия при значении p на уровне 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЫБОРКИ

В исследование были включены 43 пациента, характеристики которых согласно классификации TNM (8-е издание) представлены в табл. 1. Большинство пациентов находились на стадии T1b (53,5%), у 55,8% отсутствовали метастазы в регионарные лимфоузлы (N0). Отдалённые метастазы на момент исследования не оценивались (Mx — 100%).

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обученная модель продемонстрировала следующие метрические показатели для класса 1 (иммунопозитивные участки опухоли): точность ACC составила 0,75, коэффициент пересечения IoU — 0,57, а среднее значение граничного F1-показателя BF — 0,85 (табл. 2). Несмотря на удовлетворительные результаты оценки модели, высокий процент ложноотрицательных сегментаций указывает на необходимость увеличения объема обучающей выборки. Коэффициенты корреляции Спирмена при оценке количества триптаза-позитивных клеток для регионов WSI «опухоль» и «вне опухоли» составили 0,70 и 0,42 соответственно, что свидетельствует о сильной и умеренной положительной корреляции между результатами работы модели и экспертной оценкой патоморфолога.

По результатам проведённого исследования выявлен ряд возможных клинически значимых корреляций.—Отмечена взаимосвязь количества ТК на мм² в строме щитовидной железы с возрастом (Коэффициент Спирмена $r=0.34$, $p=0.0310$), в опухолевой зоне взаимосвязь не выявлена (Коэффициент Спирмена $r=0.10$, $p=0.5029$), что может объясняться несколькими причинами. Известно, что количество ТК меняется при различных аллергических реакциях, а также при аутоиммунном процессе. Поскольку данный показатель не согласуется с классификацией TNM, а выборка достаточно мала, расценивать его как клинически значимый в онкогенезе нецелесообразно. Однако эти данные указывают на необходимость проведения более широкого обследования пациентов для выявления иных взаимосвязей с увеличенным числом тучных клеток.

Выявлена заметная корреляция (Коэффициент Спирмена $r=0.55$, $p=0.0002$) количества ТК в опухоли со стадией Т по классификации TNM (табл. 3). Если рассматривать среднее значение, то чем выше Т, тем больше количество тучных клеток. Однако важно учитывать, что данный показатель зависит от размера опухоли и может изменяться при пересчёте на единицу площади (табл. 4). При рассмотрении количества тучных клеток на мм^2 различия между T1b и T2 стадиями минимальны, что, вероятно, свидетельствует о переходе опухоли из одного состояния в другое. В связи с этим важно понимать, каково значение ТК в патогенезе МКЩЖ и меняется ли оно по мере прогрессирования опухоли.

При расчёте процентного соотношения количества ТК и клеток опухоли, данные ещё больше меняются (табл. 5): среднее значение показателя больше у пациентов на стадии T1b, чем при T2. Эти результаты ещё раз подчёркивают возможное влияние ТК на прогрессирование или регресс медуллярной карциномы.

Кроме количественных различий, обращают на себя внимания особенности солокализации ТК с иными клетками в опухолевом окружении, а также непосредственно с атипичными клетками опухоли. Даже при моноплексном окрашивании на триптазу в строме опухоли можно видеть прилегание к ТК одной или нескольких иммунокомпетентных клеток. Дальнейшее фенотипирование, вероятно, позволит раскрыть важные детали иммуногенеза в пределах локального тканевого микроокружения. Кроме того, у каждого обследованного пациента взаимодействие ТК с атипичными клетками имеет персональные особенности как по частоте солокализации, так и по площади соприкосновения. Секретция триптазы в составе гранул происходит с определённого полюса ТК, с последующей таргетной аккумуляцией во внеклеточном матриксе в микроокружении атипичных клеток. Некоторые секреторные гранулы за пределами ТК теряют иммунопозитивность к триптазе, что обусловлено активным транспортом этой специфической протеазы к мишеням.

ОБСУЖДЕНИЕ

РЕЗЮМЕ ОСНОВНОГО РЕЗУЛЬТАТА ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведённое исследование впервые продемонстрировало возможности иммуногистохимической детекции триптаза-позитивных тучных клеток в опухолевом микроокружении спорадической МКЩЖ с использованием CNN модели. Выявлены количественные различия в содержании тучных клеток на разных стадиях заболевания согласно классификации TNM (8-е издание). Выявленные признаки свидетельствуют о необходимости дальнейшего изучения гистотопографических и цитологических особенностей триптаза-позитивных ТК, а также применения дополнительных маркеров для детального иммунофенотипирования окружающих клеток и структур матрикса.

ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Полученные результаты согласуются с данными исследований S. Mo и соавт. [21] и D. Meng и соавт. [22], которые установили, что высокая плотность расположения тучных клеток является независимым предиктором длительного выживания без прогрессирования при нейроэндокринных опухолях поджелудочной железы. Учитывая, что МКЩЖ относится к нейроэндокринным опухолям, выявленные нами корреляции между количеством ТК и стадией заболевания могут иметь прогностическое значение.

Особый интерес представляют обнаруженные особенности солокализации тучных клеток с другими клетками опухолевого микроокружения и характер их секреторной активности, что указывает на участие ТК в биологии опухоли.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование имеет ряд ограничений: относительно небольшой размер выборки (43 пациента) и неравномерное распределение по стадиям TNM; ретроспективный характер исследования и участие ограниченного числа центров могут ограничивать возможности экстраполяции результатов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование продемонстрировало наличие тучных клеток в строме медуллярной карциномы и их количественные различия при разном размере опухолевого узла. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости расширения выборки и увеличения её

равномерности. Тем не менее, полученные нами данные указывают на взаимосвязь между стадией заболевания по классификации TNM и количеством триптаза-позитивных ТК в строме опухоли. Пересчёт в процентное соотношение с учётом особенностей стадирования позволяет предположить существование «переходных» форм МКЩЖ, когда опухоль может изменять свой злокачественный потенциал под влиянием иммунного окружения.

Данная работа может стать отправной точкой для углублённого изучения роли ТК в развитии спорадической МКЩЖ, понимание которой будет способствовать поиску новых мишеней для терапевтического воздействия. Кроме того, обнаруженное в исследовании активное взаимодействие ТК с атипичными клетками спорадической МКЩЖ и другими компонентами опухолевого микроокружения может рассматриваться как потенциальный критерий для интерпретации биологических эффектов ТК по отношению к опухоли и заслуживает дополнительного анализа для разработки диагностических алгоритмов и повышения объективности прогноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Е.В. Бондаренко — определение концепции, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; М.В. Балясин — анализ данных, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.А. Костин — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; А. Шевэ — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; А.В. Алехнович — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; Ф.М. Абдулхабирова — проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи; Д.А. Атякшин — определение концепции, проведение исследования, написание черновика рукописи, пересмотр и редактирование рукописи. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Исследование рассмотрено и одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, протокол № 1 от 15 января 2025 года. До включения в исследование все участники добровольно подписали форму информированного согласия, утверждённую этическим комитетом в составе протокола № 1 от 15 января 2025 года.

Источники финансирования. Научное исследование проведено при поддержке Государственного задания «Гормонально-метаболические и молекулярно-клеточные характеристики заболеваний щитовидной железы, как основа для разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики» Рег. № НОКТР 123021300097-0 ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России.

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими организациями), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. Настоящая работа является оригинальным исследованием. Все данные, представленные в рукописи, получены впервые в ходе проведения данного исследования. Ранее опубликованные или полученные в других исследованиях данные не использовались.

Доступ к данным. Авторы предоставляют ограниченный доступ к данным по обоснованному запросу. Ограничение обусловлено необходимостью защиты персональных медицинских данных пациентов в соответствии с требованиями локального этического комитета и законодательства Российской Федерации о персональных данных. Запросы должны содержать описание цели использования данных и планируемых методов анализа, а также информацию об институциональной принадлежности исследователя. Запросы следует направлять автору, ответственному за переписку: Бондаренко Екатерине Владимировне (ekaterinabondarenko@inbox.ru). По запросу предоставляется доступ к весам обученной CNN-модели в формате .onnx и обезличенному датасету с бинарными масками аннотированных областей (694 изображения размером 512×512 пикселей).

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовали.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFO

Author contributions: E.V. Bondarenko — selection of samples for research, development of the publication concept, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; M.V. Byalyasin — analysis of the obtained data, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.A. Kostin — analysis of the obtained data, analysis of literary sources, editing the article; A. Chevais — introduction of patients, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; A.V. Alekhnovich — analysis of the obtained data, analysis of literary sources, editing the article; F.M. Abdulkhabirova — introduction of patients, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; D.A. Atyakshin — development of the publication concept, conducting research, analysis of literary sources, writing the text and editing the article. All authors confirm that their authorship meets the international ICMJE criteria (all authors have made a significant contribution to the development of the concept, research and preparation of the article, read and approved the final version before publication).

Ethics approval:

Funding sources: This work was supported by the State assignment “Hormonal-metabolic and molecular-cellular characteristics of thyroid diseases as a basis for the development of innovative methods of diagnosis, treatment and prevention” Reg. N NIOKTR 123021300097-0 Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center of Endocrinology named after Academician I.I. Dedov” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Russia, Moscow).

Disclosure of interests: The authors declare that they have no competing interests.

Statement of originality:

Data availability statement:

Generative AI use statement:

Provenance and peer-review:

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. World Health Organization Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumors*. 5th ed., volume 10. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2022. ISBN: 978-92-832-4524-7
2. Kalezić NK, Zivaljević VR, Slijepčević NA, et al. Risk factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(3):262–267. doi: 10.1097/CEJ.0b013e3283592c78
3. Severskaya NV, Choinzonov EL, Reshetov IV, et al. Draft of clinical guidelines for the diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in adult patients. *Endocrine Surgery*. 2022;16(3):5–23. doi: 10.14341/serg12794 EDN: MFOERC
4. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1–133. doi: 10.1089/thy.2015.0020 EDN: WPDQNF
5. Tuttle RM, Haddad RI, Ball DW, et al. Thyroid carcinoma, version 2.2014. *J Natl Compr Canc Netw*. 2014;12(12):1671–1680. doi: 10.6004/jnccn.2014.0169 EDN: URGZPB
6. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856–1883. doi: 10.1093/annonc/mdz400 EDN: DMSFOH
7. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. *Endocr J*. 2020;67(7):669–717. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025 EDN: XXCPXR
8. Kondratovich VA, Zhukovets AG, Leonova TA. Clinical and epidemiological characteristics and prognosis of the clinical course of medullary thyroid cancer. *Oncological Journal*. 2021;15(2(58)):13–18. EDN: XJHYAZ
9. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, et al. International medullary thyroid carcinoma grading system: A validated grading system for medullary thyroid carcinoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(1):96–104. doi: 10.1200/JCO.21.01329 EDN: ZCTDKB
10. Chekmaryova I, Kalinin D, Kostin A, et al. Ultrastructural features of tumor-associated mast cells in parasympathetic paragangliomas (chemodectomas) of the neck. *Microsc Res Tech*. 2024;87(6):1373–1383. doi: 10.1002/jemt.24523 EDN: QXKVON
11. Zdor VV, Geltser BI, Eliseikina MG, et al. Roles of Thyroid hormones, mast cells, and inflammatory mediators in the initiation and progression of autoimmune thyroid diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2020;181(9):715–726. doi: 10.1159/000508937 EDN: WWQSQQ
12. Landucci E, Laurino A, Cinci L, et al. Thyroid hormone, thyroid hormone metabolites and mast cells: A less explored issue. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:79. doi: 10.3389/fncel.2019.00079 EDN: PPJSBV
13. Toda S, Tokuda Y, Koike N, et al. Growth factor-expressing mast cells accumulate at the thyroid tissue-regenerative site of subacute thyroiditis. *Thyroid*. 2000;10(5):381–386. doi: 10.1089/thy.2000.10.381

14. Visciano C, Prevete N, Liotti F, Marone G. Tumor-associated mast cells in thyroid cancer. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:705169. doi: 10.1155/2015/705169
15. Atiakshin D, Kostin A, Buchwalow I, et al. Protease profile of tumor-associated mast cells in melanoma. *Int J Mol Sci.* 2022;23(16):8930. doi: 10.3390/ijms23168930 EDN: [XOLAVO](#)
16. Elieh-Ali-Komi D, Shafaghat F, Alipoor SD, et al. Immunomodulatory significance of mast cell exosomes (MC-EXOs) in immune response coordination. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2025;68(1):20. doi: 10.1007/s12016-025-09033-6 EDN: [DFCNXO](#)
17. Timofeeva NYu, Bubnova NV, Samakina ES, et al. The role of mast cells in carcinogenesis (Literature review). *Acta Medica Eurasica.* 2023;(1):147–159. doi: 10.47026/2413-4864-2023-1-147-159 EDN: [SRCDPL](#)
18. Komi DEA, Redegeld FA. Role of mast cells in shaping the tumor microenvironment. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2020;58(3):313–325. doi: 10.1007/s12016-019-08753-w EDN: [WMYJLA](#)
19. Melillo RM, Guarino V, Avilla E, et al. Mast cells have a protumorigenic role in human thyroid cancer. *Oncogene.* 2010;29(47):6203–6215. doi: 10.1038/onc.2010.348 EDN: [NYRPZP](#)
20. Nilsson M, Williams D. On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: C cell story revisited. *Eur Thyroid J.* 2016;5(2):79–93. doi: 10.1159/000447333
21. Mo S, Zong L, Chen X, et al. High mast cell density predicts a favorable prognosis in patients with pancreatic neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology.* 2022;112(9):845–855. doi: 10.1159/000521651 EDN: [XMDRYK](#)
22. Meng D, et al. Identification of the Immune subtypes for the prediction of Metastasis in pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology.* 2023;113(7): 719-735. doi: 10.1159/000529966 EDN: [BDOASF](#)
23. Buchwalow I, Samoilova V, Boecker W, Tiemann M. Non-specific binding of antibodies in immunohistochemistry: fallacies and facts. *Sci Rep.* 2011;1:28. doi: 10.1038/srep00028
24. Bankhead P, Loughrey MB, Fernández JA, et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci Rep.* 2017;7(1):16878. doi: 10.1038/s41598-017-17204-5 EDN: [GXCDYW](#)
25. Pettersen HS, Belevich I, Røyset ES, et al. Code-free development and deployment of deep segmentation models for digital pathology. *Front Med (Lausanne).* 2022;8:816281. doi: 10.3389/fmed.2021.816281 EDN: [UMGPVC](#)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

AUTHORS' INFO

*Автор, ответственный за переписку:	
*Бондаренко Екатерина Владимировна , канд. мед. наук; адрес: Россия, 117292, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; ORCID: 0000-0003-2122-2297; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru	*Ekateriva V. Bondarenko , MD, Cand. Sci. (Medicine); address: 11 Dmitriy Ulyanov st, Moscow, Russia, 117292; ORCID: 0000-0003-2122-2297; eLibrary SPIN: 3564-7654; e-mail: ekaterinabondarenko@inbox.ru
Соавторы:	
Балясин Максим Витальевич ; ORCID: 0000-0002-3097-344X; eLibrary SPIN: 9738-4520; e-mail: b.maxim4432@yandex.ru	Maxim V. Balyasin ; ORCID: 0000-0002-3097-344X; eLibrary SPIN: 9738-4520; e-mail: b.maxim4432@yandex.ru
Костин Андрей Александрович ; ORCID: 0000-0002-1330-1756; eLibrary SPIN: 6705-3440; e-mail: andocrey@mail.ru	Andrey A. Kostin ; ORCID: 0000-0002-1330-1756; eLibrary SPIN: 6705-3440; e-mail: andocrey@mail.ru
Шевэ Анастасия ; ORCID: 0000-0001-5592-4794; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: Anastassia93@gmail.com	Anastassia Chevais ; ORCID: 0000-0001-5592-4794; eLibrary SPIN: 2459-0540; e-mail: Anastassia93@gmail.com
Алехнович Андрей Владимирович ; ORCID: 0000-0002-8942-2984; eLibrary SPIN: 5903-1260; e-mail: alekhnovich_av@pfur.ru	Alexander V. Alekhnovich ; ORCID: 0000-0002-8942-2984; eLibrary SPIN: 5903-1260; e-mail: alekhnovich_av@pfur.ru
Абдулхабилова Фатима Магомедовна ; ORCID: 0000-0001-8580-2421; eLibrary SPIN: 2462-1115;	Fatima M. Abdulkhabirova ; ORCID: 0000-0001-8580-2421; eLibrary SPIN: 2462-1115;

Морфология / Morphology

Оригинальные исследования / Original Study Articles

DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.679924>

e-mail: abdulhabirova@endocrincentr.ru	e-mail: abdulhabirova@endocrincentr.ru
Атякшин Дмитрий Андреевич; ORCID: 0000-0002-8347-4556; eLibrary SPIN: 3830-8152 e-mail: atyakshin_da@pfur.ru	Dmitrii A. Atiakshin; ORCID: 0000-0002-8347-4556; eLibrary SPIN: 3830-8152; e-mail: atyakshin_da@pfur.ru

ТАБЛИЦЫ

Таблица 1. Распределение пациентов с учётом классификации TNM (8-е издание)

Table 1. Distribution of patients according to TNM 8th classification

Классификация TNM	Количество случаев (доля в выборке, %)
T (Tumor)	
T1a	8 (18,6%)
T1b	23 (53,5%)
T2	8 (18,6%)
T3a	4 (9,3%)
N (Nodes)	
N0	24 (55,8%)
N1a	5 (11,6%)
N1b	9 (20,9%)
Nx	5 (11,6%)
M (Metastasis)	
Mx	43 (100%)

Таблица 2. Матрица ошибок, точность модели в зависимости от класса

Table 2. Error matrix, model accuracy depending on class

Референтная разметка	Предсказанный класс	
	Класс 0	Класс 1 (триптаза-позитивные клетки)
Класс 0	99,96%	0,04%
Класс 1	25,08%	74,92%

Таблица 3. Количество выявленных тучных клеток в опухоли в зависимости от стадии T по классификации TNM

Table 3. The number of detected mast cells in the tumor depending on the stage T

Количество триптаза-позитивных клеток в опухоли, шт.	Стадия T			
	T1a	T1b	T2	T3a
Среднее значение ± стандартное отклонение	41,5±56,9	215±208	765±918	1370±1510
Медиана [Q1; Q3]	22,5 [7,0; 37,3]	162 [86; 214]	380 [97; 1100]	937 [531; 1770]
Интервал min–max	6–174	1–681	29–2540	65–3530

Таблица 4. Количество тучных клеток на единицу площади опухоли в зависимости от стадии T по классификации TNM

Table 4. The number of detected mast cells per area in the tumor depending on the stage T

Количество триптаза-позитивных клеток в опухоли, шт./мм ²	Стадия T			
	T1a	T1b	T2	T3a

Среднее значение ± стандартное отклонение	1,96±2,02	3,57±3,75	3,74±3,88	5,87±3,50
Медиана [Q1; Q3]	1,46 [0,84; 2,04]	2,14 [1,15; 4,23]	2,35 [1,01; 5,28]	5,60 [3,80; 7,68]
Интервал min–max	0,27–6,65	0,088–13,10	0,34–10,90	2,05–10,20

Таблица 5. Процентное соотношение тучных клеток к клеткам опухоли в зависимости от стадии Т по классификации TNM

Table 5. Percentage of detected mast cells to tumor cells depending on stage T

Количество триптаза-позитивных клеток в опухоли, %	Стадия Т			
	T1a	T1b	T2	T3a
Среднее значение ± стандартное отклонение	0,07±0,07	0,12±0,10	0,10±0,10	0,16±0,10
Медиана [Q1; Q3]	0,04 [0,03; 0,11]	0,08 [0,03; 0,19]	0,07 [0,04; 0,15]	0,14 [0,10; 0,19]
Интервал min–max	0,01–0,20	0,00–0,34	0,00–0,24	0,05–0,29

РИСУНКИ

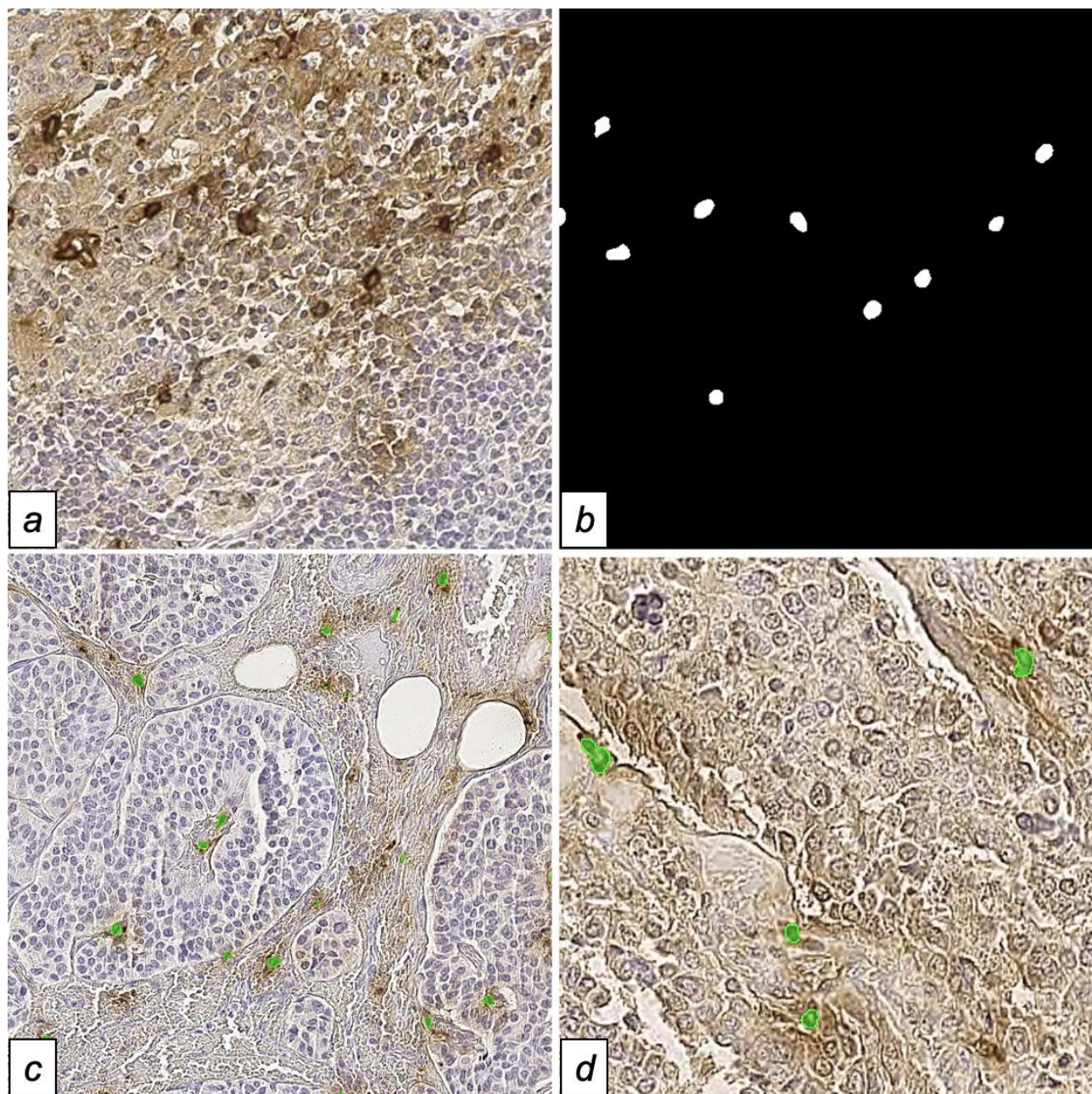


Рис. 1. Разметка данных и результаты работы CNN модели: *a* — исходное изображение; *b* — бинаризованная маска аннотированных областей; *c*, *d* — пример сегментации результирующей CNN модели.

Fig. 1. Data labeling and results of the CNN model: *a* — original image; *b* — binarized mask of annotated regions; *c*, *d* — example of segmentations of the resulting CNN model.

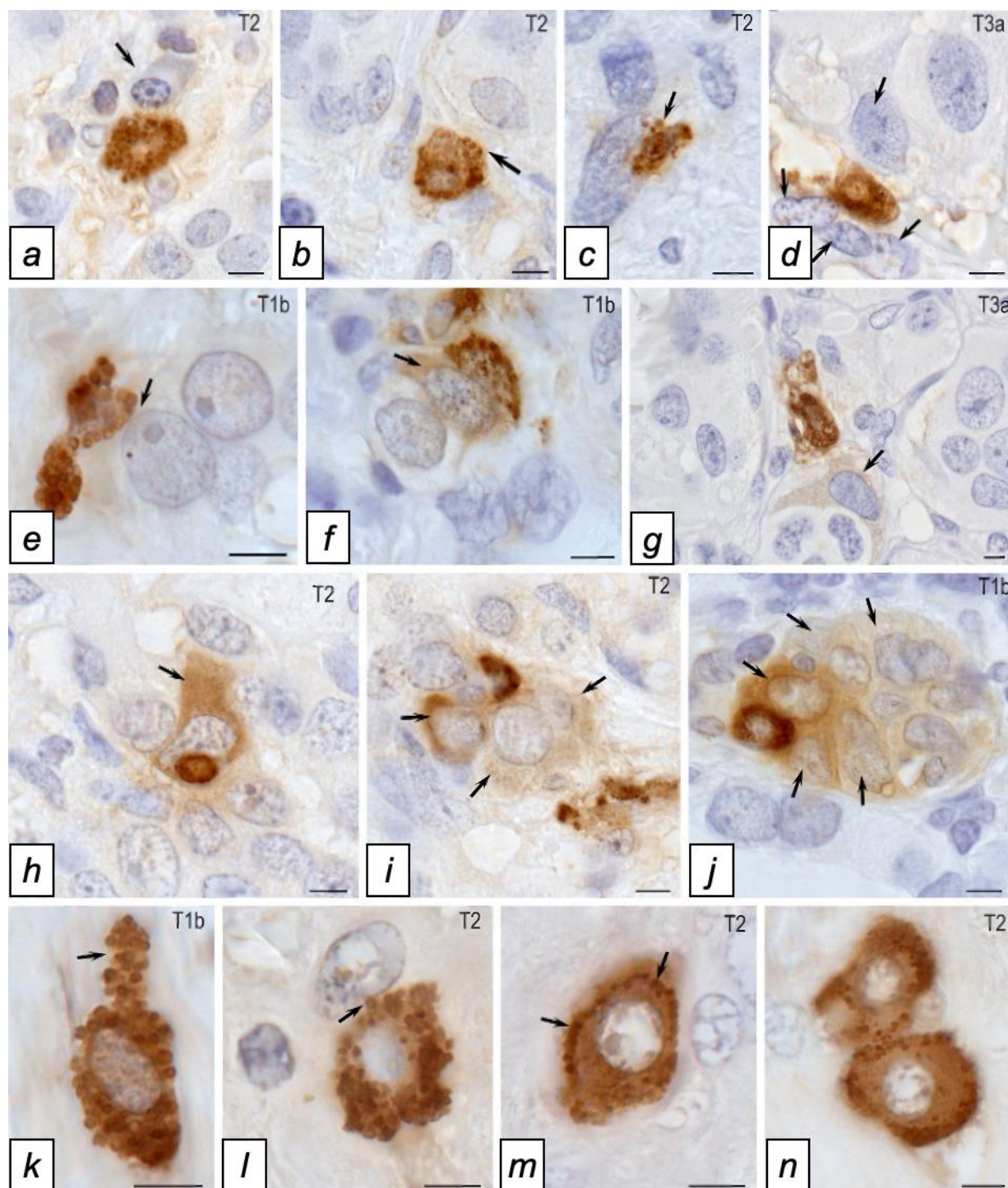


Рис. 2. Гистотопографические и цитологические особенности триптаза-позитивных тучных клеток, ассоциированных с опухолью при спорадической медуллярной карциноме щитовидной железы: T1b, T2, T3a — стадии опухоли в соответствии с классификацией TNM (8-е издание); *a* — солокализация тучной клетки с плазматической клеткой (стрелка) в опухолевом микроокружении; *b* — прилегание тучной клетки к атипичной клетке с признаками секреторной деятельности (стрелка); *c* — таргетная секреция автономных триптаза-позитивных гранул тучной клеткой в сторону опухолевой клетки (стрелка); *d* — солокализация тучной клетки с несколькими атипичными клетками (стрелка); *e* — зрелые секреторные гранулы в тучной клетке, прилежащей к опухолевой клетке (стрелка); *f* — прилегание триптаза-позитивной тучной клетки к атипичной клетке (стрелка); *g-j* — различные варианты триптаза-опосредованного юстакринного воздействия тучных клеток на опухолевые клетки, сопровождающегося транспортом триптазы в цитоплазматические компартменты (стрелка); *k* — тучная клетка удлинённой формы с крупным цитоплазматическим выростом (стрелка), заполненная триптаза-позитивными секреторными гранулами, периферическая интрагранулярная локализация протеазы; *l* — тучная клетка округлой формы, заполненная зрелыми секреторными гранулами, с признаками цельногранулярной секреции в направлении к мишеням опухолевого микроокружения (стрелка); *m* — тучная клетка с преимущественной локализацией секреторных гранул на периферии цитоплазмы (стрелка); *n* — взаимодействие двух тучных клеток. Масштабный отрезок 5 мкм.

Fig. 2. Histotopographic and cytological features of tryptase-positive MCs associated with tumor in sporadic medullary thyroid carcinoma. A. Colocalization of MC with plasma cell (arrow) in tumor microenvironment. B. Adjacency of MC to atypical cell with signs of secretory activity (arrow). C. Targeted secretion of autonomous tryptase-positive granules by MCs to tumor cells (arrow). D. Co-localization of MCs with several atypical cells (arrow). E. Mature secretory granules of MCs adjacent to a tumor cell (arrow). F. Adherence of MC to an atypical cell immunopositive for tryptase (arrow). G-K. Different variants of tryptase-mediated juxtacrine action of MC on tumor cells, with tryptase transport to cytoplasmic compartments (arrow). L. Elongated TC with a large cytoplasmic outgrowth (arrow), filled with tryptase-positive secretory granules. Peripheral intragranular localization of protease. M. Rounded TC filled with mature secretory granules, with signs of whole-granular secretion to tumor microenvironment targets (arrow). N. TC with predominant localization of secretory granules on the periphery of the cytoplasm (arrow). O. Interaction of two TC. Legend: T1b, T2, T3a – tumor stages according to the TNM 8th classification. Scale bar: 5 μ m.