

Е.О.Кіндратів

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Ключові слова: клітинна адгезія, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, безпліддя.

Надійшла: 13.02.2017
Прийнята: 18.03.2017

УДК 576.524+618.146+618.177

ОЦІНКА ЕКСПРЕСІЇ МАРКЕРА КЛІТИННОЇ АДГЕЗІЇ ПРИ ЦЕРВІКАЛЬНІЙ ІНТРАЕПІТЕЛІАЛЬНІЙ НЕОПЛАЗІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ВИДУ БЕЗПЛІДДЯ

Наукова праця виконана в рамках науково-дослідної роботи "Патоморфологія серцево-судинної системи, плаценти, жирової тканини, нирок, головного мозку, регуляторних систем (APUD, імунної) при метаболічному синдромі, гострій ішемії міокарда, облітеруючих захворюваннях судин нижніх кінцівок, хворобах легень, пухлинних процесах і внутрішньоутробних інфекціях у клініці й експерименті (номер державної реєстрації 0107U002769).

Реферат. В статті викладені результати імуногістохімічного дослідження маркера клітинної адгезії Е-кадгерину в шийці матки при цервікальній інтраепітеліальній неоплазії (ЦІН), асоційованої з папіломавірусною інфекцією (ПВІ) у жінок з безпліддям. Використали моноклональні антитіла до Е-кадгерину (клон ER700Y, LabVision). Дослідили цервікальні біоптати 236 жінок з безпліддям, з яких у 157 методом полімеразно-ланцюгової реакції, в цервікальних мазках ідентифіковані типи вірусів папіломи людини високого канцерогенного ризику. При ЦІН, особливо, що асоціюється з ПВІ відмічається зниження аж до повної втрати експресії глікопротеїну мембранної адгезії Е-кадгерину. У 25 (10,59%) випадках виявляється надмірна «нетипова» змішана мембранно-цитоплазматична експресія Е-кадгерину. Частота виявлення надмірної «нетипової» експресії маркера клітинної адгезії зростає із збільшенням ступеня ЦІН та вірусного навантаження. При ЦІН, що асоціюється з ПВІ надмірна «нетипова» експресія Е-кадгерину з найвищою частотою (60,0%, $p < 0,05$) відмічається при трубному безплідді.

Morphologia. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 25-32.

© Е.О.Кіндратів, 2017

✉ kindrativ@mail.ru

Kindrativ E.O. Evaluation of expression of the cell adhesion marker at cervical intraepithelial neoplasia depending on the type infertility.

ABSTRACT. Background. One of the most frequent malignant neoplasms of the reproductive system of women is cervical cancer. Cervical intraepithelial neoplasia represents one of the stage of malignisation of cervical epithelium. The number of studies aimed at investigation the E-cadherin as neoplastic progression indicator in cervical tissue at CIN is not a lot, and the findings are mixed. Also, there are no data on the level of expression of E-cadherin and load of human papilloma virus with high carcinogenic risk. **Objective.** Was conducted immunohistochemical study of the expression of the cell adhesion marker E-cadherin at CIN that are associated with HPV infection in women with infertility. **Methods.** Was investigated 236 cervical biopsies from women with infertility and in the 157 cases in the cervical smears identified the human papillomavirus types with high carcinogenic risk by polymerase chain reaction. In the immunohistochemical study as a primary was used monoclonal antibodies to E-cadherin (clone ER700Y, LabVision). During assessing the immunohistochemical reactions with E-cadherin, a membrane and submembrane coloring was considered as specific. The colorating was considered as "typical" if the response was uniform and equal in intensity that characterised normal squamous epithelium without keratinisation. **Results.** During the CIN that associated with PVI registered decrease up to total loss of expression for the glycoprotein of the membrane adhesion - E-cadherin. In 25 (10.59%) cases is excessive "atypical" mixed cytoplasmic membrane expression of E-cadherin. This type of reaction takes all layers of the mucous membrane of the cervix. The frequency of excessive "atypical" cell adhesion marker expression increases with the level of CIN and viral load. Excessive "atypical" expression of E-cadherin at CIN that associated with HPV infection with the highest rate (60.0%, $p < 0.05$) observed in tubal infertility. **Conclusion.** The use of the E-cadherin can be introduced in medical practice as an additional criterion concerning the diagnosis and prognosis CIN associated with HPV infection in women with infertility. The use of E-cadherin must ensure objectivity for morphological investigation, especially in dysplastic degree verification process that will improve the quality of examination of patients with this pathology.

Key words: intercellular adhesion, cervical intraepithelial neoplasia, infertility.

Citation:

Kindrativ EO. [Evaluation of expression of the cell adhesion marker at cervical intraepithelial neoplasia depending on the type infertility]. Morphologia. 2017;11(1):25-32. Ukrainian.

Вступ

Одним з найбільш частих злоякісних новоутворень репродуктивної системи жінки є рак шийки матки (РШМ). Звертає увагу те, що у віковій групі 20-40 років РШМ є основною причиною смерті серед всіх хворих злоякісними новоутворами репродуктивної системи та сягає 60%. В профілактиці РШМ особливу увагу приділяють діагностиці і лікуванню фонових і передракових станів шийки матки. До передракових процесів шийки матки відносять цервікальну інтраепітеліальну неоплазію яка ініціюється та підтримується вірусом папіломи людини [1, 2].

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія представляє собою один з етапів малігнізації цервікального епітелію. Ймовірність розвитку інтраепітеліального раку на фоні ЦІН в 20 разів вища, а інвазивного – у 8 разів, ніж у здорових жінок. Перехід ЦІН в преінвазивну карциному триває в середньому 3-5 років, що дає можливість вчасно діагностувати та лікувати початкові форми інтраепітеліальних уражень шийки матки [3].

Для уточнення ступеня ЦІН та підвищення якості діагностичного процесу, ведеться пошук морфологічних критеріїв, в основі яких лежить збереження притаманних, втрата чи набуття нових молекулярно-біологічних властивостей неотрансформованих епітеліальних клітин. Велике коло досліджень присвячене вивченню молекул клітинної адгезії. До молекул клітинної адгезії відносять інтегрини, кадгерини, селектини, муцини, іммуноглобулінова суперродина [4].

Кадгерини - кальцій-залежні глікопротеїни клітинної адгезії, що об'єднують клітини в тканини та підтримують їх цілісність [5]. Родина кадгеринів складається з 16 членів, з яких найважливішим є Е-кадгерин (епітеліальний кадгерин), який знаходиться в епітеліальних тканинах і бере участь у формуванні та підтримці клітинної гістоархітектури. Е-кадгерин забезпечує клітино-клітинний контакт на базально-бокових поверхнях та є відмінною ознакою шарів епітеліальних клітин [6]. Окрім цього, Е-кадгерин виступає в ролі гена-супресора при пухлинному рості та пухлинній прогресії [7]. Втрата або зниження рівня експресії Е-кадгерина призводить до збільшення інвазивності пухлинної тканини [8]. Однак в окремих наукових працях описана «нетипова» надмірна експресія Е-кадгерину пухлинною тканиною [9].

Кількість досліджень спрямованих на вивчення Е-кадгерину у тканині шийки матки при ЦІН, як показника неопластичної прогресії, є невелика, а одержані дані є неоднозначні [1, 10, 11]. Також, відсутні дані щодо рівня експресії Е-кадгерину та навантаженням вірусом папіломи людини високого канцерогенного ризику. Вище наведене обґрунтовує мету нашого дослідження.

Мета

Встановити особливості експресії маркера клітинної адгезії Е-кадгерину в шийці матки при ЦІН, що асоціюється з папіломавірусною інфекцією у жінок з безпліддям.

Матеріали та методи

Проведене імуногістохімічне дослідження шийки матки 236 пацієток з ЦІН та 15 жінок контрольної групи. В залежності від ступеня важкості ЦІН всі випадки розділені на три групи, кожна з яких поділяється на дві підгрупи, в залежності від наявності ПВІ: I група - 101 випадок з ЦІН легкого ступеня (ЦІН-I): 1 підгрупа – 62 пацієтки з ЦІН-I, асоційованої з ПВІ; 2 підгрупа – 39 жінок з ЦІН-I без ПВІ. II група – 81 випадок з ЦІН помірного ступеня (ЦІН-II): 1 підгрупа – 53 пацієтки з ЦІН-II, асоційованої з ПВІ; 2 підгрупа – 28 пацієток з ЦІН-II без ПВІ. III група – 54 випадки з ЦІН тяжкого ступеня (ЦІН-III): 1 підгрупа – 42 пацієтки з ЦІН-III, асоційованої з ПВІ; 2 підгрупа – 12 пацієток з ЦІН-III без ПВІ. IV група (контрольна) – 15 жінок з безпліддям, у яких при гістологічному дослідженні цервікальних біоптатів не виявлено жодної патології шийки матки.

Для виявлення ВПЛ застосовувалась полімераза-ланцюгова реакція з гібридаційно-флуоресцентною детекцією в реальному часі. Ідентифікували ДНК 12 типів вірусу папіломи людини високого канцерогенного ризику (ВКР) (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типів). Обрані типи володіють високою онкогенною властивістю щодо неопластичної трансформації та розвитку карциноми шийки матки.

Аналізуючи дані кількісного визначення ВПЛ встановлені три варіанти вірусного навантаження (копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин). У 52 жінок (33,1%) виявлено ВПЛ з вірусним навантаженням <3 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин, 3-5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин встановлено у 65 пацієток (41,4%) та у 40 обстежених (25,5%) виявлене вірусне навантаження >5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин.

При імуногістохімічному дослідженні (ІГХ) як первинні використовували моноклональні антитіла до Е-кадгерину (клон EP700Y, LabVision). При оцінці ІГХ реакцій з Е-кадгерином специфічним вважалось мембранне та субмембранне забарвлення. Забарвлення вважалось «типовим», якщо реакція була однорідною та за інтенсивністю однаковою з тією, що показав нормальний багаточаровий плоский незроговілий епітелій (БПНЕ). Коли реакція була негативною, слабкою або неоднорідною, забарвлення вважалось «нетиповим» і трактувалось як втрачання міжклітинної адгезії. Для «типової» моделі рівномірного мембранного/субмембранного забарвлення рівні реакції були розбиті на дві категорії: $\geq 75\%$ і $< 75\%$ забар-

рвлених клітин, що відповідно було оцінено як збережена або втрачена міжклітинна адгезія. Ступінь інтенсивності визначали за загальноприйнятою шкалою: 0 – відсутність експресії; + - слабка експресія; ++ - помірна експресія; +++ - інтенсивна експресія.

Результати та їх обговорення

При імуногістохімічному дослідженні, в усіх спостереженнях контрольної групи, реакція з Е-кадгерином виявляється як специфічне рів-

номірне мембранне або субмембранне забарвлення з переважною локалізацією в базальному, парабазальному та проміжному шарах БПНЕ (рис.1). В нормальному БПНЕ клітини мають помірну (++) (80,0%) та високу (+++) (20%) інтенсивність експресії Е-кадгерину.

При ЦН вірогідно знижується інтенсивність імуногістохімічної реакції щодо наявності глікопротеїну адгезії Е-кадгерину у порівнянні з показниками контрольної групи (табл. 1).

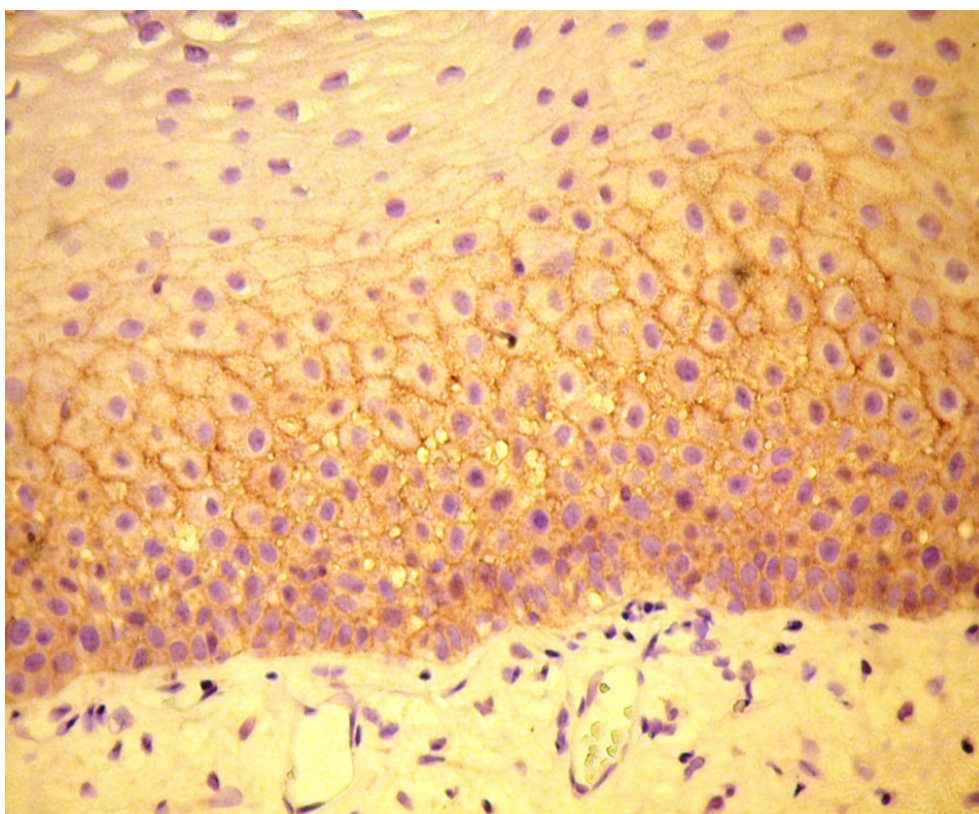


Рис. 1. «Типові» мембранні та субмембранні реакції з маркером Е-кадгерин БПНЕ шийки матки, за винятком поверхневого шару. Жінка 22 роки, первинне трубно-перитонеальне безпліддя (1,5 роки). Забарвлення: імуногістохімічний метод з первинними антитілами до Е-кадгерин, додаткове забарвлення гематоксином Майєра. $\times 400$.

Таблиця 1

Інтенсивність експресії Е-кадгерину в БПНЕ шийки матки при ЦН у жінок з розладами репродуктивної функції (абс. ч., %)

Групи дослідження	n	Інтенсивність експресії, абс. ч., (%)			
		0	+	++	+++
ЦН, що асоційована з ПВІ					
ЦН-I	62	0	7 (11,29)*	15 (24,19)	40 (64,51)*
ЦН-II	53	2 (3,77)*	15 (28,30)*	14 (26,42)	22 (41,51)
ЦН-III	42	9 (21,42)*	4 (9,52)	12 (28,57)	17 (40,48)*
ЦН без ПВІ					
ЦН-I	39	0	2 (5,13)	15 (38,46)*	22 (56,41)
ЦН-II	28	0	5 (17,86)	9 (32,14)*	14 (50,0)*
ЦН-III	12	2 (16,67)	4 (33,33)*	4 (33,33)*	2 (16,67)
Контроль	15	0	0	12 (80,0)	3 (20,0)

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей $p < 0,05$.

В ході імуногістохімічного дослідження експресії Е-кадгерину нами відмічається особливість локалізації реакції маркера в товщі БПНЕ.

При ЦІН-I експресія маркера в основній групі та в групі порівняння, головним чином, відмічається в нижній третині епітеліального пласту (74,19% та 74,35% відповідно). При ЦІН-

I, що асоціюється з ПВІ переважають зразки з реакцією, що займає всю товщу БПНЕ (6,45%, $p < 0,05$), проти 5,13% в групі без ПВІ). Реакцією у поверхневому шарі БПНЕ спостерігається при ЦІН-I тільки у двох зразках (3,23%, $p < 0,05$) при наявності ПВІ (табл. 2).

Таблиця 2
Розподіл експресії Е-кадгерину в БПНЕ шийки матки при ЦІН у жінок з розладами репродуктивної функції (абс. ч., %)

Групи дослідження	n	Експресія Е-кадгерину в шарах БПНЕ, абс. ч., (%)				
		0 (відсутня)	Всі шари	Нижня третина	Нижня та середня третина	Поверхневий шар
ЦІН, що асоційована з ПВІ						
ЦІН-I	62	0	4 (6,45)*	46 (74,19)	10 (16,12)	2 (3,23)*
ЦІН-II	53	2 (3,77)	23 (43,39)*	14 (26,43)	8 (15,09)	6 (11,32)*
ЦІН-III	42	9 (21,42)*	9 (21,42)*	8 (19,05)*	3 (7,14)	13 (30,95)
ЦІН без ПВІ						
ЦІН-I	39	0	2 (5,13)	29 (74,35)	8 (20,51)*	0
ЦІН-II	28	0	5 (17,86)	10 (35,71)*	12 (42,86)*	1 (3,57)
ЦІН-III	12	2 (16,67)	2 (16,67)	1 (8,33)	1 (8,33)	6 (50,0)*
Контроль	15	0	4 (26,67)	3 (20,0)	8 (53,33)	

Примітка: * – коефіцієнт вірогідності випадкових міжгрупових розбіжностей $p < 0,05$.

При ЦІН-II, що асоціюється з ПВІ, у більшості випадків (43,39%, $p < 0,05$), маркер локалізується у всіх шарах БПНЕ. У випадках ЦІН-II без ПВІ дана локалізація спостерігається у 17,86%, в даній групі переважають випадки з експресією Е-кадгерину в нижній (35,71%, $p < 0,05$) та в нижній і середній третинах БПНЕ (42,86%, $p < 0,05$). Локалізація маркера тільки в поверхневому шарі БПНЕ спостерігається у 6 випадках (11,32%, $p < 0,05$) з ЦІН-II, що асоціюється з ПВІ та в одному (3,57%) без ПВІ.

У випадках позитивної експресії Е-кадгерину при ЦІН-III, дифузна реакція маркера, що займає всі шари БПНЕ частіше спостерігається при наявності ПВІ і відмічається у 9 зразках (21,42%, $p < 0,05$). Також в даній групі переважають зразки, в яких Е-кадгерин-позитивні клітини локалізуються в нижній третині БПНЕ (8 пацієнток, 19,05%, $p < 0,05$). У 50,0% ($p < 0,05$) випадків позитивна реакція маркера виявляється у поверхневому шарі БПНЕ при ЦІН-III без наявності ПВІ.

Рівні реакції Е-кадгерину були розділені на $\geq 75\%$ та $< 75\%$ забарвлених клітин БПНЕ, що відповідно оцінювали як збереження або втрата міжклітинної адгезії. Окрему групу представляють випадки, що показують підвищення експресії Е-кадгерину порівняно з внутрішнім контролем внаслідок мутації кадгеринових генів. Як правило, така «нетипова» експресія Е-кадгерину відмічається у вигляді змішаної мембранно-цитоплазматичної реакції надмірної інтенсивно-

сті.

«Типова» експресія Е-кадгерину з рівнем реакції $\geq 75\%$ відмічається з 236 у 127 (53,81%) зразках шийки матки (ШМ) з ЦІН, з яких 77 випадків (49,04%) при ЦІН, що асоціюється з ПВІ та 50 (6,33%) – без ПВІ. Зниження рівня експресії маркера міжклітинної адгезії при ЦІН спостерігається у 84 випадках (35,59%), з яких 59 (37,58%) – при ЦІН, що асоціюється з ПВІ та у 25 (31,65%) – при ЦІН без ПВІ. «Нетипова» надмірна змішана мембрано-цитоплазматична реакція зустрічається у 25 (10,59%) випадках з 236 досліджуваних зразків ШМ. Даний тип реакції Е-кадгерину при ЦІН, що асоціюється з ПВІ встановлений у 21 пацієнтки (13,38%), з яких при ЦІН-I – у трьох випадках (4,8%), при ЦІН-II – у 8 (15,09%) та при ЦІН-III – у 10 зразках (23,81%). При відсутності ПВІ надекспресія Е-кадгерину має місце у 4 з 79 пацієнток (5,06%).

У жінок з ЦІН-I, що асоціюється з ПВІ, при всіх встановлених рівнях експресії Е-кадгерину БПНЕ, переважає за частотою трубне безпліддя: рівень експресії $\geq 75\%$ відмічається у 15 пацієнток (39,47%, $p < 0,05$), $< 75\%$ – у 8 (38,10%, $p < 0,05$). «Нетипова» реакція відмічається у 100,0% ($p < 0,05$) у пацієнток з даним видом безпліддя. Зниження рівня експресії з однаковою частотою відмічається у пацієнток з перитонеальним та поєднаним безпліддям і складає 23,81% та у трьох (14,29%) пацієнток з гормональним безпліддям. В залежності від навантаження вірусом папіломи людини (ВПЛ) високого канцеро-

генного ризику (ВКР) відмічається особливість експресії Е-кадгерину. При ЦІН-I у 4 пацієнток (19,05%) має місце <3 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин, у 13 (61,90%, p<0,05) відмічається вірусне навантаження 3-5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин, у 6 (28,57%) – >5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин. Найвищий відсоток (47,37%, p<0,05) належить зразкам ШМ з «типовою» експресією в ≥75% клітин при вірусному навантаженні <3 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин. Надекспресія, що обумовлена мутацією міжклітинної адгезії відмічається переважно у зразках з найвищим рівнем вірусного навантаження та складає 66,67% (p<0,05).

При ЦІН-II, що асоціюється з ПВІ «типова» експресія в ≥75% клітин відмічається із значною перевагою у 11 пацієнток з трубним безпліддям (42,31%, p<0,05) (рис.2), у 7 (26,92%) – з перитонеальним, у двох (7,69%) – з гормональним та у трьох (11,54%) – з поєднаною формою безпліддя. Зниження експресії Е-кадгерину із значною перевагою (68,42%, p<0,05) спостерігається у пацієнток з трубним безпліддям. «Нетипова» реакція відмічається у 6 випадках (75,0%) трубного (рис. 3) та 2 (25,0%) поєднаного безпліддя. «Типова» експресія в ≥75% клітин у 53,5% (p<0,05) відмічається при вірусному навантаженні <3 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин, зниження рівня експресії переважно (47,37%, p<0,05) відмічається при вірусному навантаженні 3-5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин. Надекспресія маркера спостерігається при вірусних навантаженнях 3-5 та >5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин і відповідно складає 25,0% та 75,0% (p<0,05).

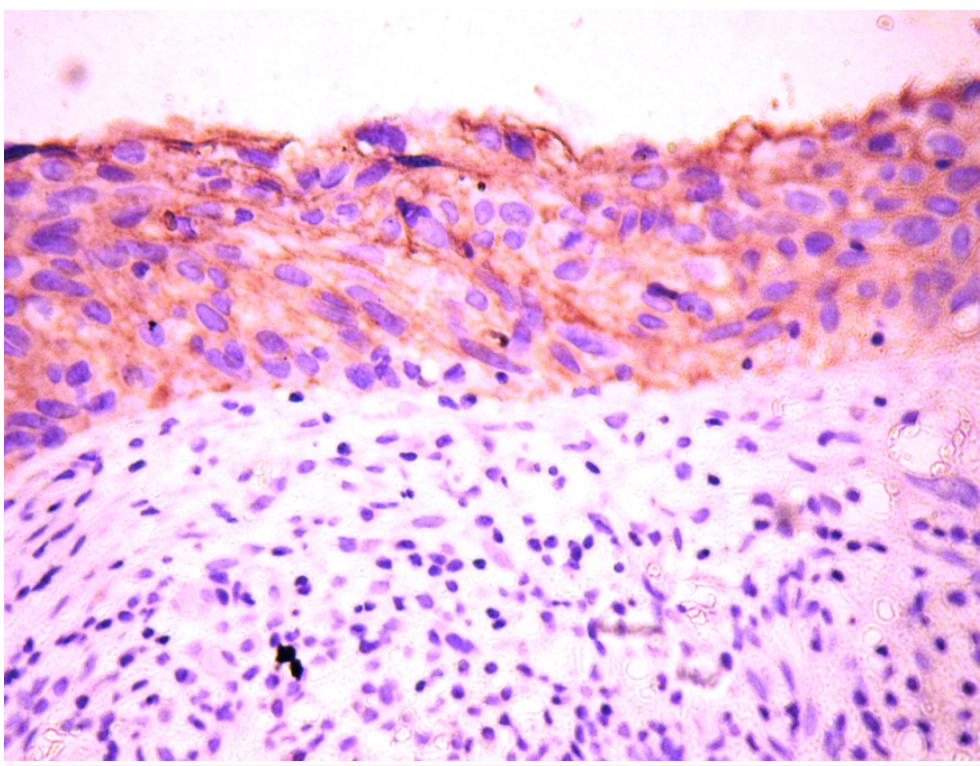


Рис. 2. «Типова» мембранна/субмембранна експресія Е-кадгерину всіх шарів слизової оболонки шийки матки при ЦІН-II. Жінка 39 років, вторинне трубне безпліддя (3,5 роки). Вірусне навантаження 3-5 Ig ВПЛ/10⁵. Забарвлення.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами до Е-кадгерин, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. ×200.

При ЦІН-III, що асоційована з ПВІ, відмічається значне зниження рівня експресії Е-кадгерину. При цьому частота трубного безпліддя складає 42,11% (p<0,05), перитонеального – 31,58%, гормонального – 15,79%, поєднаного – 10,53%. Розподіл видів безпліддя щодо «нетипової» гіперекспресії показав значне домінування трубної форми (70,0%, p<0,05), гормональне безпліддя відмічається в одному випадку (10,0%) та у двох (20,0%) пацієнток – поєднане безпліддя. Зіставлення рівня експресії Е-кадгерину з вірус-

ним навантаженням показує, що при «типовій» експресії в ≥75% клітин найвищий відсоток (46,15%, p<0,05) належить зразкам ШМ з ЦІН-III при наявності <3 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин. Разом з тим у трьох пацієнток (23,08%) з високим вірусним навантаженням характерна «типова» експресія Е-кадгерину, що займає всю товщу БПНЕ (рис. 4). Найбільший відсоток (60,0%, p<0,05) зустрічається при надмірній «нетиповій» реакції Е-кадгерину та вірусному навантаженні >5 копій Ig ВПЛ/10⁵ клітин.

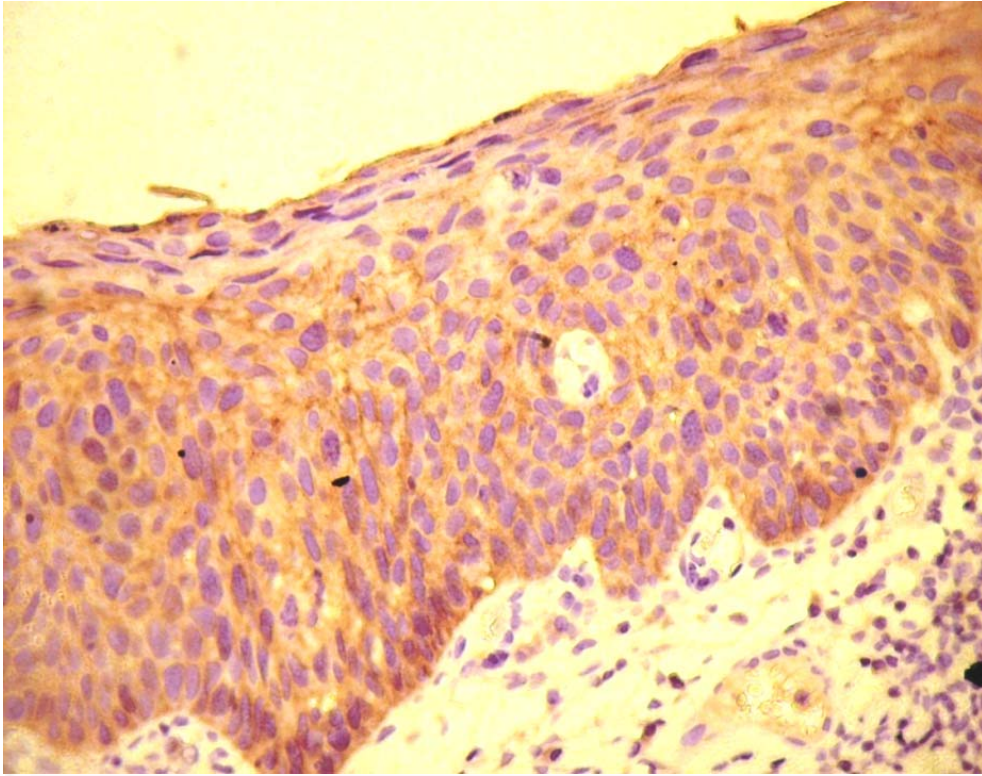


Рис. 3. Змішана (мембрано-цитоплазматична) гіперекспресія Е-кадгерину всіх шарів слизової оболонки шийки матки при ЦІН-II. Жінка 32 роки, первинне трубне безпліддя (10 років). Вірусне навантаження 3-5lg ВПЛ/10⁵. Забарвлення.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами до Е-кадгерин, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. ×400.

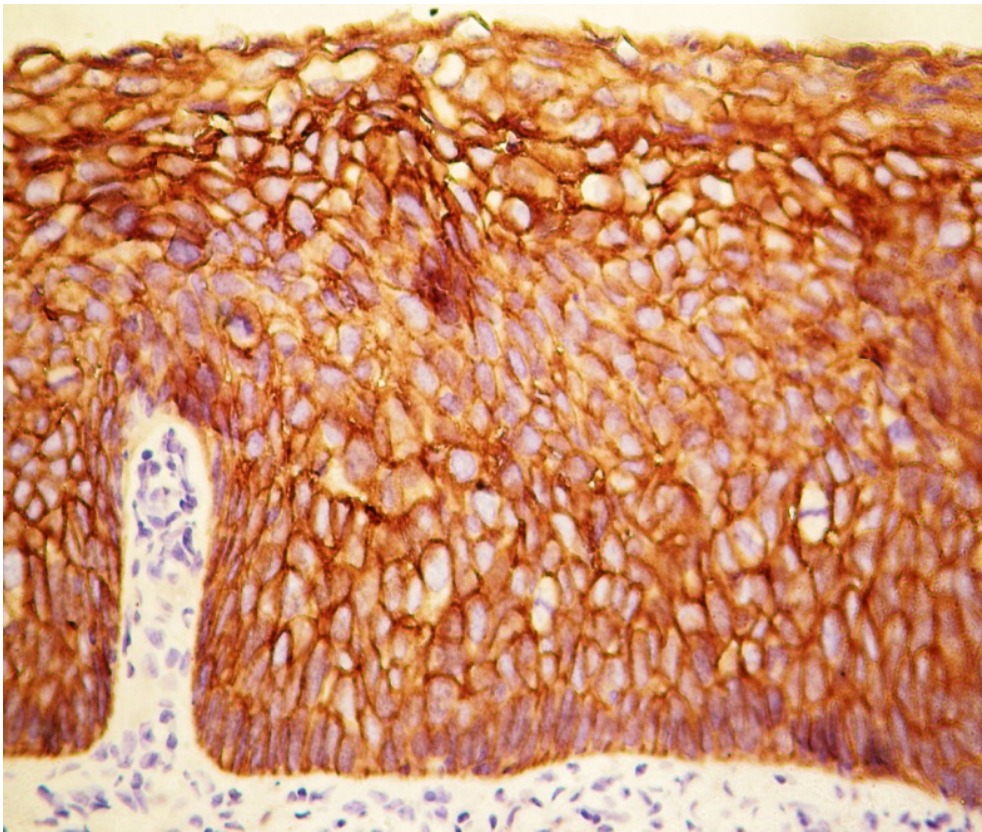


Рис. 4. Мембранна/субмембранна гіперекспресія Е-кадгерину всіх шарів слизової оболонки шийки матки при ЦІН-III. Жінка 28 роки, первинне трубне безпліддя (3,5 роки). Вірусне навантаження >5lg ВПЛ/10⁵. Забарвлення.: імуногістохімічний метод з первинними антитілами до Е-кадгерин, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. ×400.

Висновки

1. При ЦІН, що асоціюється з ПВІ відмічається зниження аж до повної втрати експресії глікопротеїну мембранної адгезії Е-кадгерину.

2. У 25 (10,59%) випадках виявляється надмірна «нетипова» змішана мембранно-цитоплазматична експресія Е-кадгерину. Даний тип реакції займає всі шари слизової оболонки шийки матки. Частота виявлення надмірної «нетипової» експресії маркера клітинної адгезії зростає із збільшенням ступеня ЦІН та вірусного навантаження.

3. При ЦІН, що асоціюється з ПВІ надмірна «нетипова» експресія Е-кадгерину з найвищою частотою (60,0%, $p < 0,05$) відмічається при трубному безплідді.

4. Застосування Е-кадгерину може бути використано в практичній медицині як додатковий критерій щодо діагностики та прогнозу ЦІН, асоційованої з ПВІ у жінок з розладами репродуктивної функції. Використання Е-кадгерину повинно забезпечити об'єктивність морфологічного дослідження, особливо при верифікації ступеня диспластичного процесу, що сприятиме покращенню якості обстеження хворих на дану патологію.

Перспективи подальших досліджень

Перспективою подальших досліджень є проведення кореляційного аналізу Е-кадгерину з особливостями експресії маркерів клітинної проліферації та стероїдних гормонів.

Літературні джерела References

1. Barishnykov AY, Stepanova EV, Korolenkova LI. [Molecular-biological markers of adhesion, loss of intercellular connections, invasion and neoangiogenesis as factors of progression of cervical neoplasia and cervical cancer] Russian Biotherapeutic Journal. 2011;2:13-7. Russian.

2. Samir R, Asplund A, Tot T, Pekar G, Hellberg D. High-Risk HPV Infection and CIN Grade Correlates to the Expression of c-myc, CD4+, FHIT, E-cadherin, Ki-67, and p16INK4a. Journal of Lower Genital Tract Disease. 2011;15(4):280-6. doi: 10.1097/LGT.0b013e318215170c.

3. Fedorenko ZP, Vorobjova LI, Goroch YeL. [Current state of diagnosis, treatment and registration carcinoma in situ of the cervix] Clinical oncology. 2012;6(2):11-3. Ukrainian.

4. Puchinskaya MV. [Epithelial-mesenchymal transition in the norm and pathology] Archive of pathology. 2015;1:75-83. Russian.

5. Chetty R, Serra S. Nuclear E-cadherin immunoeexpression: from biology to potential applications in diagnostic pathology. Advances in anatomical pathology. 2008;15:234-40. doi: 10.1097/PAP.0b013e31817bf566

6. Halbleib JM, Nelson WJ. Cadherins in development: cell adhesion, sorting, and tissue

morphogenesis. Genes and development. 2006;20:3199-214. doi:10.1101/gad.1486806.

7. Rasulov MM, Gukasov VM, Kizlikov IG, Rasulov RM. [Cadherins - factors of interaction of cells of malignant neoplasms] Medicine and high technologies. 2014;3:14-8. Russian.

8. Jeanes A, Gottardi CJ, Yap AS. Cadherins and cancer: how does cadherin dysfunction promote tumor progression? Oncogene. 2008;27:6920-9. doi:10.1038/onc.2008.343

9. Shponka IS, Hrytsenko PO, Kovtunenkov OV. [Immunohistochemical profile of laryngeal cancers with different clinical course and effect of the influence on therapy] Morphologia. 2007;1(2):95-101. Ukrainian.

10. Rotar CI, Muresan D, Dumitras ED, Popp RA, Petrisor MF, Stamatian F. E-cadherin-160 C/A genotypes and cervical intraepithelial neoplasia. J Buon. 2016;1(5):1184-8. Cited in PubMed; PMID: 27837621.

11. Vessey CJ, Wilding J, Folarin N, Hirano S, Takeichi M, Soutter P, Stamp GW, Pignatelli M. Altered expression and function of E-cadherin in cervical intraepithelial neoplasia and invasive squamous cell carcinoma. The journal of Pathology. 1995;176(2):151-9. doi:10.1002/path.1711760208.

Киндратив Э.А. Оценка экспрессии маркера клеточной адгезии при цервикальной интраэпителиальной неоплазии в зависимости от вида бесплодия.

Реферат. В статье изложены результаты иммуногистохимического исследования маркера клеточной адгезии Е-кадгерина в шейке матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), ассоциированной с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) у женщин с бесплодием. Использовали моноклональные антитела к Е-кадгерину (клон EP700Y, LabVision). Исследовали цервикальные биоптаты 236 женщин с бесплодием, из них у 157 методом полимеразно-цепной реакции, в цервикальных мазках идентифицированы типы вирусов папилломы человека высокого канцерогенного риска. При ЦИН, особенно, ассоциированной с ПВИ отмечается снижение и полная потеря экспрессии гликопротеина мембранной

адгезии E-кадгерина. В 25 (10,59%) случаях оказывается чрезмерная «нетипичная» смешанная мембранно-цитоплазматическая экспрессия E-кадгерина. Данный тип реакции занимает все слои слизистой оболочки шейки матки. Частота выявления чрезмерной «нетипичной» экспрессии маркера клеточной адгезии возрастает с увеличением степени ЦИН и вирусной нагрузки. При ЦИН, ассоциированной с ПВИ чрезмерная «нетипичная» экспрессия E-кадгерина наиболее часто (60,0%, $p < 0,05$) выявляется при трубном бесплодии.

Ключевые слова: клеточная адгезия, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, бесплодие.