

УДК: 616.379-008.64+ 616.3-02

Костіцька І.О. *, Маньковський Б.М. **, Жураківська О.Я., Перцович В.М.

Морфологічні аспекти діабетичного гастропарезу*Кафедра ендокринології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна
e-mail: irynakostitska@ukr.net

**Кафедра діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Кафедра анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

Резюме. Мета дослідження: вивчення морфологічних ознак діабетичного гастропарезу. Матеріали і методи: для дослідження використано шлунок 15 щурів-самців лінії Вістар 12-місячного віку. Встановлено, що на 42 добу перебігу експериментального стрептозотоцинового цукрового діабету у міжм'язовому сплетенні шлунка щурів спостерігається: вакуольна дистрофія нейронів, що підтверджується даними морфометрії і ультраструктурних досліджень; з'являються пікноморфні клітини; аксональна дегенерація, що визначає центральний (нейрогенний) характер ураження безмієлінових нервових волокон. В інтерстиціальних клітинах Кахалія ініціюються процеси апоптозу, що призводить до їх загибелі. Такі зміни відбуваються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії. Остання за рахунок циркуляторної і гемічної гіпоксії призводить до виражених деструктивних змін гладких м'язів, і, як наслідок, до порушення їх скоротливості. Таким чином, експериментальний цукровий діабет у щурів змінює моторно-евакуаторну функцію шлунка шляхом деструктивних змін у міогенних й нейрогенних чинниках, які її забезпечують.

Ключові слова: шлунок, міжм'язове сплетення, інтерстиціальні клітини Кахалія, м'язи, стрептозотоциновий цукровий діабет.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Захворювання на цукровий діабет (ЦД) завдає великої соціально-економічної шкоди, що визначається витратами на медичне обслуговування і соціальне забезпечення хворих (у зв'язку із втратою працездатності, інвалідністю, передчасною смертю хворих). Одним із ускладнень ЦД є діабетичний гастропарез (ДГ), який охоплює безліч нейро-язових дисфункцій шлунка, включаючи аномалії шлункової скоротливості (зниження моторно-евакуаторної активності шлунка внаслідок ураження парасимпатичного й симпатичного відділів вегетативної нервової системи) й міоелектричної діяльності у пацієнтів із ЦД [3,4]. На сьогодні, дослідженню функціональної активності шлунку при ЦД приділяється значна увага як в експерименті, так і в клінічній практиці, що зумовлено погіршенням якості життя хворих та виникненням обтяжливих наслідків. У сучасній світовій літературі описано кілька патогенетичних механізмів розвитку діабетичної гастропатії: теорія автономної нейропатії (зміна експресії NO-синтетази у нейрональних клітинах шлунково-кишкового тракту [2,5,6]); концепція "токсичності постпрандіальної гіперглікемії" (гіперглікемія уповільнює спорожнювання шлунка) [7]; зниження рівня ацильованого греліну і збільшення неацильованого греліну сповільнює перистальтику [10]; підвищений рівень *Helicobacter pylori* [4]; психоемоційний стрес [4]. Проте відомо, що безпосередня участь в регуляції моторики шлунку належить вегетативній нервовій системі, інтерстиціальним клітинам Кахалія (генерують повільні хвилі із частотою 3–4 цикли у хвилину і відповідають за шлункову перистальтику [11,12]), проте їх морфологічні зміни при ЦД є недостатньо висвітленими в літературі.

Тому метою нашого дослідження стало встановлення морфо-функціональних змін нервового апарату шлунка та його гладких м'язів у ранні терміни розвитку експериментального ЦД.

Матеріал і методи дослідження

Матеріалом для дослідження послужив шлунок 15 щурів-самців лінії Вістар 12-місячного віку, які розподілялися на 2 групи: контрольна (5 тварин), і експериментальна (10 тварин). У експериментальній групі цукровий діабет моделювали шляхом

внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (6 мг на 100 гр), контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Розвиток ЦД оцінювали за рівнем глюкози, яку визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "Accu-Chec" (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну HbA_{1c} визначали стандартизованим методом із додаванням мишиних моноклональних антитіл у лабораторії «Діамеб».

На 14, 42 добу від початку експерименту забирали матеріал для дослідження. Використали гістологічний (забарвлення за Нісслем), електронно-мікроскопічний методи дослідження. Для останнього методу дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятою методикою. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшенні від 1200 до 12000 разів. Гістологічні препарати і напівтонкі зрізи, забарвлені 2% розчином метиленового синього, вивчали під світловим мікроскопом MC 300 (ТХР) та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900. Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах за допомогою програмного забезпечення NIH USA "Image J" в ручному режимі із урахуванням збільшень. Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали площу профілю нейронів та їх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), коефіцієнт форми ядра (k/f_n).

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Використали непараметричні методи дослідження (критерій Манна-Уїтні, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена (r_s)).

Результати дослідження та їх обговорення

На 14 добу розвитку експериментального ЦД рівень глюкози в крові зріс до $13,62 \pm 0,72$ ммоль/л (контроль – $5,25 \pm 0,59$ ммоль/л, $p=0,0001$), HbA_{1c} – до $6,84 \pm 0,59\%$ (контроль – $2,11 \pm 0,22\%$, $p=0,0001$). Такі біохімічні зміни є свідченням розвитку стійкої форми ЦД. При цьому між рівнем глюкози і HbA_{1c} виявлений прямий сильний взаємозв'язок $r_s = 0,78$ ($p=0,0075$).

У цей термін спостереження відзначається достовірно збільшення площі профілю ядер нейронів міжм'язового сплетення до $34,51 \pm 1,32$ мкм² (контроль – $30,14 \pm 0,98$ мкм², $p=0,0001$), при цьому площа профілю нейронів достовірно не змінюється і становить $102,06 \pm 8,22$ мкм² (контроль – $99,65 \pm 10,50$ мкм², $p=0,8798$), що призводить до збільшення ЯЦІ до $0,52 \pm 0,05$ (контроль – $0,44 \pm 0,06$, $p=0,0113$). Зменшується k/f_n до $0,76 \pm 0,01$ (контроль – $0,84 \pm 0,02$). На світлооптичному рівні у тварин з ЦД збільшені за розмірами ядра зміщуються на периферію перикаріона і просвітлюються. Зерна тигроїда нерівномірно розподіляються в нейроплазмі тіл нейронів. Вони утворюють скупчення по периферії перикаріона, тоді як навколо ядер, подекуди відзначається хроматоліз. Капіляри повнокровні.

На ультраструктурному рівні ядра нейронів містять дифузно розсіяні гранули еухроматину та окремі скупчення електроннощільного гетерохроматину. Ядерна оболонка утворює незначні інвагінації (рис. 1а), перинуклеарний простір розширений. Нейрони мають цитоплазму помірної електронно-оптичної щільності. Біля ядра зустрічаються диктіосоми та пухирці комплексу Гольджі, гіпертрофія цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки та одна-дві лізосоми. Мітохондрії збільшуються за об'ємом, їх матрикс просвітлюється, а кристи частково руйнуються і дезорганізуються (див. рис. 1а). Такі морфологічні і морфометричні

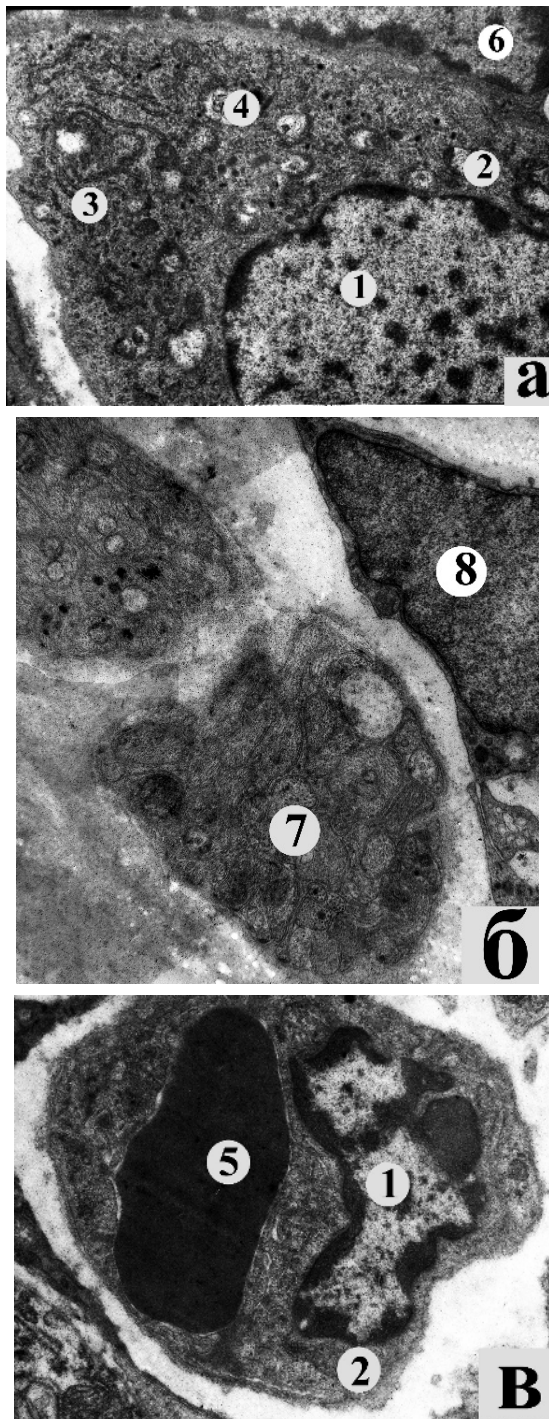


Рис. 1. Ультраструктурна перебудова нейрона (а), без мієлінових нервових волокон й інтерстиціальної клітини Кахалія (б), капілярів (в) на 14 добу розвитку експериментального ЦД. Електронोगрами. Зб.: а, б) 8000, в) 9600.

1 – ядро, 2 – мітохондрії, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – вакуолі, 5- еритроцит, 6 – нейролемоцит, 7 – без мієлінові нервові волокна, 8 – ядро інтерстиціальної клітини Кахалія

особливості перебудови нейронів свідчать про їх високу функціональну активність [9,13], що очевидно пов'язано з поліфагією та постійною моторикою шлунку для евакуації харчових мас. За даними наших досліджень, в окремих безмієлінових нервових волокнах візуалізується низької електронно-оптичної щільності аксоплазма, в якій наявні досить великі мітохондрії з просвітленим матриксом і окремими кристами, кількість нейротрубочок дещо зменшується (рис. 1б). Цитоплазма нейролемоцитів характеризується збільшенням кількості та розмірів ельцгольцівських тілець і гіперплазією ендоплазматичної сітки. В інтерстиціальних

клітинах Кахалія зустрічаються аутофагосоми (див. рис. 1б) і поодинокі дрібні вакуолі. Ці клітини межують з безмієліновими нервовими волокнами. У міоцитах виявлені зворотні дистрофічні зміни у мітохондріях. В гемомікроциркуляторному руслі, зокрема в капілярах, виявляються еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів. Ендотеліоцити зазнають найбільш виражених змін. В їх цитоплазмі спостерігається збільшення кількості піноцитозних пухирців і деструктивні зміни в мітохондріях (рис. 1в). Ядра в ендотеліоцитах і перичитах мають низької електронно-оптичної щільності матрикс з маргінально розміщеним гетерохроматином (див. рис. 1в). Такі зміни зі сторони гемомікроциркуляторного русла обумовлені, насамперед, високим рівнем HbA_{1c} , який змінює поверхневий S-заряд еритроцитів. Це призводить до істинного капілярного стазу, складжу та агрегації еритроцитів, а в подальшому - до мікротромбозів, які створюють місцеву циркуляторну та гемічну гіпоксію і активують каскад молекулярних механізмів ушкодження клітинних мембран [1,8,9].

На 42 добу перебігу експериментального ЦД рівень глюкози в крові продовжує зростати і становить $16,84 \pm 0,77$ ммоль/л ($p=0,0001$), HbA_{1c} - до $9,72 \pm 0,85\%$ ($p=0,0001$). При цьому між рівнем глюкози і HbA_{1c} продовжує спостерігатися прямий сильний взаємозв'язок $r_s = 0,78$ ($p=0,0075$).

У цей термін спостереження, порівняно з показниками контролю і попереднього терміну спостереження, відзначається достовірно збільшення площі профілю нейронів між'язового сплетення до $126,59 \pm 5,42$ мкм² ($p=0,0001$, $p=0,0002$), при цьому площа профілю ядер нейронів достовірно не змінюється, порівняно з показниками попереднього терміну спостереження і становить $33,01 \pm 2,25$ мкм² ($p=0,1859$), проте є достовірно вищою, порівняно з контролем ($0,0041$). ЯЦІ зменшується до $0,34 \pm 0,04$ ($p=0,0002$, $p=0,0001$). K/f_n , порівняно з показниками попереднього терміну спостереження, збільшується до $0,85 \pm 0,05$ ($p=0,0002$), проте достовірно не відрізняється від контрольних величин ($0,0041$). Такі морфометричні зміни зі сторони ядра і тіла нейрона можуть вказувати на їх набряк, що підтверджується даними світло- та електронно-мікроскопічних досліджень. Зокрема на препаратах забарвлених за Нісслем спостерігаються: каріопікноз і каріолізис, периферійний хроматоліз, вакуолізація цитоплазми. В інших нейронах тигроїд набуває дрібнодисперсного вигляду. Інколи хроматоліз визначається тільки навколо ядра. В цей термін експериментунами були виявлені «пінноморфні» нейрони.

На ультраструктурному рівні в нейронах виявляються деструктивні зміни, а саме: каріопікноз і каріолізис, розширення та руйнування каналців комплексу Гольджі, просвітлення матриксу мітохондрій і руйнуванням їх внутрішньої мембрани, появою вакуоль та ліпофусцинових гранул у нейроплазмі (рис 2 а). У таких клітинах гранулярна ендоплазматична сітка представлена окремими розширеними цистернами на периферії перикаріона (див. рис 2а). Поряд з деструктивно зміненими зустрічаються темні «пінноморфні» нейрони з апоптичними тільцями, а також нейрони з збереженою ультраструктурою. Проте останні є поодинокими. Такі морфологічні зміни неронів, по-перше, пов'язані з порушенням метаболічних процесів, оскільки при низьких рівнях інсуліну відбуваються порушення синтезу білків у нейронах головного мозку і пошкодження нейрофіламентів [2,3,13]. Це, у свою чергу, призводить до діабетичної енцефалопатії. По-друге, гіперглікемія викликає апоптоз нейронів шляхом ацидозу тканини [1, 2, 3, 5]. По-третє, вакуольна дистрофія нейронів відбувається на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії. Так, у цей термін експерименту нами виявлені виражені деструктивні зміни стінки капілярів: руйнування мембранних структур цитоплазматичних органел ендотеліоцитів, поглиблюються ознаки мікроклазматозу (рис. 2б). У просвіті капілярів гіпоталамуса виявляються адгезія і агрегація тромбоцитів та

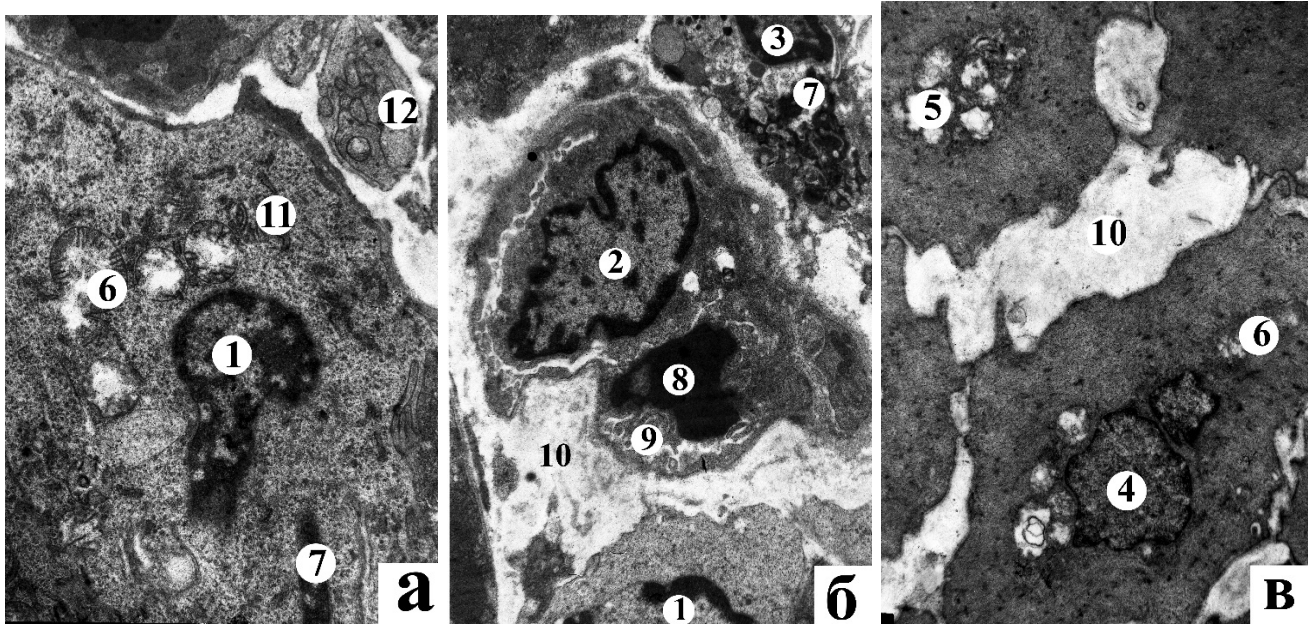


Рис. 2. Ультраструктурні зміни нейрона (а), капіляра й інтерстиціальної клітини Кахалія (б), міоцитів (в) на 42 добу перебігу експериментального ЦД. Електроннограми. Зб.: а) 8000, б) 6400, в) 4800.

1 – ядро нейрона, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – ядро інтерстиціальної клітини Кахалія, 4 – ядро міоцита, 5 – вакуолі, 6 – мітохондрії, 7 – апоптичне тільце, 8 – еритроцит, 9 – мікроклазматоз, 10 – сполучна тканина, 11 – гранулярна ендоплазматична сітка

еритроцитарні складжі, що призводить до порушення мікроциркуляції. Ядра ендотеліоцитів і перицитів мають просвітлену каріоплазму, а крупнозернистий хроматин збирається в грудки біля внутрішньої мембрани ядерної оболонки (див. рис. 2б). Остання утворює неглибокі інвагінації, за рахунок чого ядра набувають неправильної форми. Місцями прослідковується відшарування ендотеліоцитів і оголення базальної мембрани. Остання потовщена за рахунок її гліалінозу.

У безмієлінових нервових волокнах виявляється різке просвітлення аксоплазми і матриксу дендритів. Зустрічаються варикозні потовщення аксонів, у них є поодинокі мікротрубочки, вакуолі, незначна кількість синаптичних пухирців (див. рис. 2а). Такі зміни нервових волокон свідчать про аксональну дисфункцію і затримку антеретроградного аксонного транспорту при ЦД [9, 11].

У більшості інтерстиціальних клітин Кахалія відзначається каріорексис із подальшою фрагментацією ядра та утворенням апоптичних тілець (рис. 2б). Цитоплазма їх неоднакової електронно-оптичної щільності, містить лізосоми, аутофагосоми та вакуолі. На зменшення кількості інтерстиціальних клітин Кахалія при ЦД вказують й інші дослідники [4, 5], а, за даними наших досліджень, це відбувається за рахунок їх апоптозу.

На тлі циркуляторної і гемічної гіпоксії відбувається пошкодження міоцитів стінки шлунка. У них відзначаються: каріорексис і каріолізіс, вакуолізація цитоплазми, руйнування внутрішньої і зовнішньої мембран мітохондрій, невпорядковане розташування міофіламентів (рис. 2 в). Проміжки між міоцитами розширені і заповненні пухкою сполучною тканиною. Базальна мембрана міоцитів помітно потовщена, на що вказують й інші автори [5, 6, 12] та рекомендують використовувати цю морфологічну ознаку, як маркер ЦД.

Висновки

Діабетичний гастропарез у щурів спостерігається на 42 добу перебігу експериментального стрептозотоцинового ЦД. Вона морфологічно характеризується: деструктивними змінами нейронів міжм'язового сплетення (вакуольна дистрофія, апоптоз); аксональною дегенерацією, що визначає центральний (нейрогенний) характер ураження безмієлінових нервових волокон; апоптозом інтерстиціальних клітин

Кахалія; вакуольною дистрофією міоцитів. Такі зміни відбуваються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення морфо-функціональних змін шлунку у більш пізні терміни розвитку експериментального ЦД й пошук інших патогенетичних механізмів прогресування діабетичного гастропарезу із подальшим впровадженням у клінічну практику.

Література

1. Боровкова О. С. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / О.С. Боровкова, А. Г. Іфтодій // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 132–135.
2. Жураковская О. Я. Изменения структуры вентромедиального ядра гипоталамуса крыс разного возраста при экспериментальном сахарном диабете / О. Я. Жураковская // Морфология. – 2013. – Т.143, №1. – С. 16-22.
3. Зміни моторно-евакуаторної функції шлунку та порушення функцій ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію / Ж.А. Нечіпай, О.С. Хухліна, О.В. Андрусак, І.В. Ковалюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1(12) – С. 105–107.
4. Онисько Р.М. Діабетична гастропатія (огляд літератури) / Р.М. Онисько // Клінічна фізіологія та біохімія. – 2013. – №1. – С. 57-65.
5. Bagyzanski M., Bodi N. Diabetes-related alterations in the enteric nervous system and its microenvironment / M. Bagyzanski, N. Bodi // World Journal of Diabetes. – 2012. – 5, Vol. 3. – P. 80-93.
6. Carbon monoxide reverses diabetic gastroparesis in NOD mice / P. C. Kashyap, M. C. Kyoung, D.Nirjhar [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2010. – 298. – G1013–G1019.
7. Determination of gastric emptying in nonobese diabetic mice / K.M. Choi, J. Zhu, G.J. Stoltz [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – 293. – G1039 – G1045.
8. Diabetes induces sex-dependent changes in neuronal nitric oxide synthase dimerization and function in the rat gastric antrum / P.R. Gangula, W.L. Maner, M.A. Micci [et al.] // Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2007. – № 3, Vol. 292. – P.725–733.
9. Enteric glial cells and their role in gastrointestinal motor abnormalities: introducing the neuro-gliopathies / G. Bassotti, V. Villanacci, S. Fisogni [et al.] // World Journal of Gastroenterology. – 2007. – 30, Vol. 13. – P. 4035–4041.
10. Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study / C. Murray, N. Martin, M. Patterson, S. Taylor // Gut. – 2005. – Vol. 54, № 12. – P.

1693–1698.

11. Peripheral and central nervous contribution to gastrointestinal symptoms in diabetic patients with autonomic neuropathy / C. Brock, C. Graversen, J. B. Frokjaer [et al.] // *European Journal of Pain*. – 2012. – 6, Vol. 17. – P. 820-831.

12. Ruhl A. Glial cells in the gut / A. Ruhl // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2013. – 6, Vol. 17. – P. 777-790.

13. Said G. Sensory loss, pains, motor deficit and axonal regeneration in length-dependent diabetic polyneuropathy / G. Said, D. Baudoin, K. Toyooka // *J. Neurol*. – 2008. – Vol. 255, № 11. – P. 1693–1702.

*Костицька І.А. *, Маньковский Б.Н. **, Жураковская О.Я., Перцович В.Н.*

Морфологические аспекты диабетического гастропареза

*Кафедра эндокринологии ГВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина, e-mail: irynakostitska@ukr.net

**Кафедра диабетологии Национальной медицинской академии последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Кафедра анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ГВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», г. Ивано-Франковск, Украина

Резюме. Цель исследования изучения морфологических признаков диабетического гастропареза. Материалы и методы: для исследования использованы желудки 15 крыс-самцов линии Вистар 12-месячного возраста. Установлено, что на 42 сутки течения экспериментального стрептозотацинового сахарного диабета в межмышечном сплетении желудка крыс наблюдается: вакуольная дистрофия нейронов, что подтверждается данными морфометрии и ультраструктурных исследований; появляются пикноморфные клетки; аксональная дегенерация, что определяет центральный (нейрогенный) характер поражения безмиелиновых нервных волокон. В интерстициальных клетках Кахала инициируются процессы апоптоза, что приводит к их гибели. Такие изменения происходят на фоне развития диабетической микроангиопатии. Последняя за счет циркуляторной и гемической гипоксий приводит к выраженным деструктивным изменениям гладких

миоцитов, а, как следствие, к нарушению их сократимости. Таким образом, экспериментальный сахарный диабет у крыс меняет моторно-эвакуаторную функцию желудка путем деструктивных изменений миогенных и нейрогенных факторов, которые ее обеспечивают.

Ключевые слова: *желудок, межмышечное сплетения, интерстициальные клетки Кахала, миоциты, стрептозотациновый сахарный диабет.*

*I.O. Kostitska, *B.M. Mankovsky, O.Ya. Zhurakivska, V.M. Pertsovykh*

Morphological Aspects of Diabetic Gastroparesis

Department of Endocrinology

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

* National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

Abstract. The research work highlights issues relating to studying morphological signs of diabetic gastroparesis. On the forty-second day of the development of experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus neuronal hydropic degeneration confirmed by the results of morphometry and ultrastructural investigations was observed in the intermuscular plexus of the rats' stomach. Pycnomorphous cells were found. Axonal degeneration defining the neurogenic nature of the damage to unmyelinated nerve fibers was also present. The processes of apoptosis were initiated in the interstitial cells of Cajal leading to their death. Such changes occurred on the background of the development of diabetic microangiopathy which caused pronounced destructive changes in the smooth myocytes resulting in the violation of their contractility due to circulatory and hemic hypoxias. Thus, experimental diabetes mellitus in rats changes motor-evacuation function of the stomach by destructive changes in the myogenic and neurogenic factors regulating it.

Keywords: *stomach, intermuscular plexus, interstitial cells of Cajal, myocytes, streptozotocin-induced diabetes mellitus.*

Надійшла 07.09.2015 року.

УДК 616-076.5+618.146-002:578.76

Кравчук І.В.

Показники імуногістохімічних маркерів у жінок з генітальною вірусною інфекцією

Кафедра акушерства і гінекології ім. І.Д. Ланового (зав. каф. – проф. Н. І. Генік)

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», м. Івано-Франківськ, Україна

e-mail: kivvi@i.ua

Резюме. Стаття присвячена аналізу показників імуногістохімічних маркерів в тканині шийки матки на тлі генітальної вірусної інфекції. У патогенезі та морфогенезі цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, асоційованої з папіломавірусною інфекцією є нез'ясовані моменти, а саме – прогнозування розвитку та перебіг рецидивів хвороби. Імуногістохімічні методи часто є вирішальними в діагностиці патології шийки матки. Аналіз експресії імуногістохімічних маркерів при диспластичних та неопластичних процесах епітелію шийки матки дозволяє визначити інтенсивність механізмів проліферації, диференціювання, апоптозу і онкотрансформації при інфікуванні вірусом папіломи людини високого онкогенного ризику. При обстеженні жінок репродуктивного віку із захворюваннями шийки матки вірусної етіології були сформовані дослідні групи пацієнток, в цервікобіоптатах яких досліджували маркери Ki-67, p63 та p16INK4a. Результати дослідження довели підвищення експресії специфічних антигенів в міру наростання тяжкості цервікальної інтраепітеліальної неоплазії, що в умовах інфікування вірусом папіломи людини може виступати прогностично несприятливим показником.

Ключові слова: *імуногістохімічні маркери, генітальна*

вірусна інфекція, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Генітальна папіломавірусна інфекція (ГПВІ) відіграє вирішальну роль у виникненні фонових та передпухлинних захворювань шийки матки (ШМ) серед жінок репродуктивного віку [4]. Сьогодні доведений вплив високоонкогенних типів вірусу папіломи людини (ВПЛ) у розвитку пухлинної трансформації клітин та її подальшої прогресії в цервікальну інтраепітеліальну неоплазію і рак шийки матки [6]. Повільний, але невпинний ріст захворюваності на цервікальну онкопатологію змушує постійно шукати нові діагностичні підходи для ранньої та ефективної верифікації передпухлинних процесів ШМ. Водночас, діагностика неоплазій значно залежить від суб'єктивних факторів, що сприяє хибній інтерпретації цитологічних та гістологічних заключень. Вагоме значення в таких випадках має аналіз експресії імуногістохімічних маркерів, які є індикаторами процесів