

7. Seftel A. D. Rasch Analysis of the Premature Ejaculation Diagnostic Tool (PEDT) and the International Index of Erectile Function (IIEF) in an Iranian Sample of Prostate Cancer Patients. // J Urol. – 2017. – Vol. 197(6). – P.1534-1535.

8. Abu El-Hamd M, Abdelhamed A. Comparison of the clinical efficacy and safety of the on-demand use of paroxetine, dapoxetine, sildenafil and combined dapoxetine with sildenafil in treatment of patients with premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. // Andrologia. -2017. - doi: 10.1111/and.12829

9. Глыбочко П.В., Аляев Ю.Г., Ахвледiani Н.Д. Значимость вибрационной чувствительности glandулярной части пениса в каузальном генезе преждевременного семяизвержения // Медицинский вестник Башкортостана. -2011. – Т.6, № 2. – С.219-221

Работа поступила в редакцию 03.07.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.146-002.446:615.37

*О. М. Носенко, А. А. Пацков, Н. А. Апанасенко*

### **ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ**

Одесский национальный медицинский университет

**Summary.** Nosenko O. M., Patkov A. O., Apanasenko N. A. **IMMUNOGHISTOCHEMICAL DETERMINATION of p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 IN THE DIAGNOSIS OF UTERINE CERVICAL DISEASES OWING TO PAPILLOMAVIRAL INFECTION.** – *Odessa National Medical University, e-mail:office@odmu.edu.ua.* The use of molecular biological methods has confirmed the involvement of human oncogenic human papillomavirus (HPV) in cell proliferation, initiation of dysplasia, carcinogenesis, and progression of cervical cancer. The purpose of the study was to assess the diagnostic significance of the determination of markers p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 in cervical biopsy in women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in the context of HPV infection. A total of 60 women with a CIN owing to HPV infection were surveyed. 25 patients were with CIN I, 20 with CIN II, and 15 with CIN III. All women had a simple and expanded colposcopy, a cervical biopsy, an immunohistochemical study of biopsy specimens. It has been established that in comparing the features of expression of markers Ki-67, p53 and p16<sup>INK4A</sup> in homologous structures in most cases the coincidence of the results of immunohistochemical reactions, that is, the direct dependence of the intensity of reactions, was noted. In this case, in the normal epithelium, the expression of Ki-67 was always observed in the parabasal layer, while expression of p16<sup>INK4A</sup> was not determined. The authors conclude that p16<sup>INK4A</sup> is a highly informative marker of dysplastic or neoplastic changes in the visually unchanged epithelium, and by immunohistochemical reaction with Ki-67 and p53, it is possible to characterize the proliferation of cells of the epithelial layer of the cervix and to adequately classify the stages of the dysplastic process.

**Key words:** cervix, cervical intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, immunohistochemical diagnosis, Ki-67, p53, p16<sup>INK4A</sup>.

**Реферат.** Носенко Е. Н., Пацков А. А., Апанасенко Н. А. **ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 В ДИАГНОСТИКЕ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ НА ФОНЕ ПАПИЛЛОМАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ.** Применение молекулярно-биологических методов позволило подтвердить участие онкогенных вирусов папилломы человека (ВПЧ) в процессах клеточной пролиферации, инициации дисплазии, канцерогенезе и прогрессии рака шейки матки. Целью исследования стало оценка диагностической значимости определения маркеров p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 в биоптатах шейки матки у женщин с наличием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) на фоне ВПЧ-инфекции. Обследовано 60 женщин с наличием ЦИН на фоне ВПЧ-инфекции. 25 пациенток были с ЦИН I, 20 – с ЦИН II, 15 – с ЦИН III. Всем женщинам была проведена простая и расширенная кольпоскопия, биопсия шейки матки, иммуногистохимическое исследование биоптатов. Установлено, что при сравнении особенностей экспрессии маркеров Ki-67, p53 и p16<sup>INK4A</sup> в гомологичных структурах в большинстве случаев отмечено совпадение результатов иммуногистохимических реакций, то есть прямую зависимость интенсивности реакций. При этом в нормальном эпителии экспрессия Ki-67 всегда наблюдалась в парабазальном слое, в то же время экспрессия p16<sup>INK4A</sup> не определялась. Авторы пришли к выводу, что p16<sup>INK4A</sup> является высокоинформативным маркером диспластических или неопластических изменений в визуально неизменном эпителии, а с помощью иммуногистохимической реакции с Ki-67 и p53 можно охарактеризовать выраженность пролиферации клеток эпителиального слоя шейки матки и адекватно классифицировать стадии диспластического процесса.

**Ключевые слова:** шейка матки, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, вирус папилломы человека, иммуногистохимическая диагностика, Ki-67, p53, p16<sup>INK4A</sup>.

**Реферат.** Носенко О. М., Пацков А. А., Апанасенко Н. А. **ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ВИЗНАЧЕННЯ p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ НА ТЛІ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ.** Застосування молекулярно-біологічних методів дозволило підтвердити участь онкогенних вірусів папіломи людини (ВПЛ) в процесах клітинної проліферації, ініціації дисплазії, канцерогенезі та прогресії раку шийки матки. Метою дослідження стало оцінка діагностичної значущості визначення маркерів p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67, p53 в біоптатах шийки матки у жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН) на тлі ВПЛ-інфекції. Обстежено 60 жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції. 25 пацієнток були з ЦІН I, 20 – з ЦІН II, 15 – з ЦІН III. Усім жінкам була проведена проста та розширена кольпоскопія, біопсія шийки матки, імуногістохімічне дослідження біоптатів. Встановлено, що при порівнянні особливостей експресії маркерів Ki-67, p53 та p16<sup>INK4A</sup> в гомологічних структурах в більшості випадків відзначено збіг результатів імуногістохімічних реакцій, тобто пряму залежність інтенсивності реакцій. При цьому в нормальному епітелії експресія Ki-67 завжди спостерігалася в парабазальному шарі, у той же час експресія p16<sup>INK4A</sup> не визначалася. Автори дійшли до висновку, що p16<sup>INK4A</sup> є високоінформативним маркером диспластичних чи неопластичних змін у візуально незміненому епітелії на тлі ВПЛ, а за допомогою імуногістохімічної реакції з Ki-67 та p53 можна характеризувати виразність проліферації клітин епітеліального шару шийки матки й адекватно класифікувати стадії диспластичного процесу.

**Ключові слова:** шийка матки, цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, вірус папіломи чоловіка, імуногістохімічна діагностика, Ki-67, p53, p16<sup>INK4A</sup>.

**Введення.** У теперішній час доведена ведуча роль вірусів папіломи людини (ВПЛ) в етіопатогенезі диспластичних і злоякісних захворювань шийки матки. Застосування молекулярно-біологічних методів дозволило підтвердити участь онкогенних ВПЛ в процесах клітинної проліферації, ініціації дисплазії, канцерогенезі та прогресії раку шийки матки. ВПЛ виявляється в більшості усіх преінвазивних та інвазивних цервікальних епітеліальних неоплазм [1-13].

Різні ВПЛ-субтипи мають різний онкогенний потенціал і класифікуються на дві категорії: низького та високого ризику. Інтеграція ВПЛ високого ризику в геном клітини

рушенням вважається важливим моментом в прогресії цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (ЦІН), яка викликана порушеннями гену E2. Це може бути результатом понадекспресії вірусних онкогенів E6 і E7, котрі відповідно анулюють функцію супресії пухлин білками p53 і pRb, що призводить до втрати контролю клітинного циклу. p53 і pRb шляхи контролюються CDKN2A (INK4A/ARF) локусом, що кодує пухлинний супресорний протеїн p16<sup>INK4a</sup>. Особливо важливими в розвитку ЦІН є типи ВПЛ 16 та 18. Численні дослідження показали, що у 15-28% пацієнток з наявністю ДНК ВПЛ (навіть при наявності нормальної цитології) протягом двох років розвивається цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) [1, 8].

Цитологічний скринінг є високоефективним методом ранньої діагностики дисплазії шийки матки у безсимптомних хворих, однак існує необхідність більш точної діагностики як сквамозних інтраепітеліальних ушкоджень в цитологічних зразках, так і цервікальної неоплазії в гістологічних препаратах [1]. Помилковонегативні результати складають 15-50%, тоді як помилковопозитивні – 30%. Морфологічні ознаки преінвазивної цервікальної неоплазії (ЦІН II/III) звісні, але невідповідне та невірне застосування морфологічних критеріїв веде до варіабельності інтерпретації результатів дослідження та відсутності єдиної точки зору в оцінці дослідників. Окрім того, існує багато доброякісних змін, які імітують неоплазію в цервікальному епітелії, включаючи цервікальну неоплазію та незрілу цервікальну дисплазію [13].

Останнім часом намітилося деяке просування на шляху вирішення проблеми ранньої та коректної діагностики диспластичних та неопластичних процесів шийки матки завдяки використанню ряду маркерів.

Білкі людини, котрі в нормі не експресуються в клітинах цервікального епітелію, є синтез яких значно збільшується внаслідок неконтролюємої експресії вірусних онкогенів, є одним з джерел пошуку ефективних маркерів [11]. До таких білків відноситься p16<sup>INK4a</sup> – інгібітор циклін-залежних кіназ [3, 7], які регулюють G1 фазу клітинного циклу і її перехід в S-фазу. У незмінених дисплазією та неоплазією клітинах p16<sup>INK4a</sup> експресується на дуже низькому рівні і не визначається при імуногістохімічному забарвленні. p16<sup>INK4a</sup> виявляється при диспластичних та неопластичних змінах в клітинах візуально незміненого епітелію як при цитологічному, так і гістологічному дослідженні, а також допомагає відрізнити диспластично змінені клітини від дистрофічних та атрофічних [1]. У той же час I. Galmiche et al. (2006) вважають, що надмірна експресія p16<sup>INK4a</sup> не корелює при ЦІН I з високим ризиком інфікування ВПЛ-інфекцією. Найбільш важливим, на думку авторів, є те, що негативне p16<sup>INK4a</sup> імунозабарвлення не виключає того, що ЦІН I асоційовано з високим ризиком ВПЛ-інфікування [10].

Антиген Ki-67 (також відомий як MKI67) являє собою маркер клітинної проліферації клітин як нормальної, так і пухлинної тканини [1]. Ki-67 строго пов'язаний з клітинною проліферацією. У інтерфазі, Ki-67 антиген може бути виявлений лише в ядрі клітини, тоді як в мітозі найбільша кількість білка переміщується на поверхню хромосом. Ki-67 присутній у всіх активних фазах клітинного циклу (G1, S, G2, і мітозу), але відсутній у клітинах в фазу G0. В даний час він найбільше широко використовуються для визначення числа клітин, які розмножуються. Однак він ніяк не відрізняє диспластичні та неопластичні проліферувальні клітини від нормальних. Антиген Ki-67 використовується як прогностичний фактор при оцінці перебігу дисплазії і раку шийки матки, його гіперекспресія корелює з несприятливим перебігом ЦІН та інвазивних раків шийки матки.

p53 є основним регулятором апоптозу, він може інгибувати клітинну проліферацію шляхом блокування входу в S фазу клітинного циклу. Описано чітку кореляцію між кінетикою пухлинних клітин та показниками експресії Ki-67 і статусом p53 гена в деяких пухлинах [1].

Метою дослідження стало оцінка діагностичної значущості визначення маркерів p16<sup>INK4a</sup>, Ki-67, p53 в біоптатах шийки матки у жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції.

#### **Матеріал і методи**

Обстежено 60 жінок з наявністю цервікальної інтраепітеліальної неоплазії на тлі папіломавірусної інфекції. 25 пацієнток були з ЦІН I, 20 – з ЦІН II, 15 – з ЦІН III. Усім жінкам була проведена проста та розширена кольпоскопія, біопсія шийки матки.

Отримані при кольпоскопії біоптати шийки матки розміщали в нейтральний

забуферений розчин формальдегіду (рН 7,4) і фіксували протягом 24 годин. Після дегідратації біоптати заливали в парафін. На ротаційному мікротомі Microm HM325 з системою переносу зрізів STS (Carl Zeiss, Німеччина) виготовляли серійні гістологічні зрізи товщиною 3-4 мкм, які потім фарбували гематоксином та еозином. Для імуногістохімічного дослідження зрізи розташовували на покриті адгезивом стекла Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Для «демаскування» антигенів регідратовані зрізи піддавали термічній обробці в розчині Target Retrieval Solution (DAKO, Данія) з використанням мікрохвильової пічки. Після блокування неспецифічного зв'язування білків протеїновим блоком DAKO, Данія) і ендогенної пероксидазної активності пероксидазним блоком (DAKO, Данія) наносили первинні антитіла. Проліферативну активність клітин оцінювали за допомогою використання кролячих моноклональних антитіл (МАТ) до Ki-67 (Clone SP6, Thermo Fisher Scientific Anatomical Pathology, Великобританія), мишачих МАТ до p53 (Mo a Hu p53 Protein, Clone DO-7, DAKO, Данія) і до мишачих МАТ p16 (Clone D25, Chemi-con, США). Візуалізацію первинних антитіл проводили за допомогою високочутливої полімерної системи детекції. В якості субстрата для пероксидази хрому застосовували DAB+ (DAKO, Данія). Препарати дофарбовували гематоксином Майєра. Далі пофарбовані зрізи заключали в напівсинтетичне середовище „Permanent Mounting Medium” (DAKO, Данія).

Мікроскопію препаратів і морфометричні дослідження проводили на мікроскопі Olympus AX70 Provis (Olympus, Японія) за допомогою програми аналізу зображень Analysis 3.2 Pro (Soft Imaging, Німеччина) відповідно рекомендаціям виробника програмного забезпечення.

При оцінці експресії Ki-67, p53 та p16<sup>INK4A</sup> як позитивну, враховували реакцію у клітинах епітеліального шару, як диспластично і неопластично змінених, так і нормальних. При оцінці імуногістохімічного фарбування позитивна імуногістохімічна реакція з Ki-67 та p53 антитілами виявлялася коричневим фарбуванням ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Позитивна реакція на p16<sup>INK4A</sup> була у вигляді коричневого забарвлення цитоплазми або ядер і цитоплазми разом (змішана позитивна реакція).

#### ***Результати та обговорення***

У всіх випадках диспластичні зміни багатошарового плоского епітелію виникали на фоні залозистої ектопії шийки матки й були розташовані на межі з поверхнею ектопії та в ділянках її епідермізації. В двох випадках вогнища тяжкої дисплазії співіснували з лейкоплакією і початковим інвазивним плоскоклітинним раком шийки матки.

При ЦІН I відзначалося збереження стратифікації та анізоморфності поверхневого і проміжного шарів. Основні зміни спостерігалися в базальному та парабазальному шарах. Була відмічена базальна гіперактивність нижньої третини епітеліального пласта за рахунок проліферації епітеліальних клітин. Базальні та парабазальні клітини були орієнтовані перпендикулярно відносно базальної мембрани, мали приблизно однаковий розмір. У більшій частині клітин реєструвалася кругла або овальна форма, однак, зустрічалися клітини витягнутої форми (рис.). В частині випадків (12 (48%) з 25) в проміжному та поверхневому шарах епітелію виявлялися клітини з маленькими, зморщеними, гіперхромними ядрами та ободком перинуклеарного просвітлення в цитоплазмі, тобто койлоцитарні клітини (койлоцити), появу яких пов'язують з вірусним ураженням епітелію.

При імуногістохімічному дослідженні біоптатів шийки матки із застосуванням мишиних антитіл до Ki-67 і p53 у пацієток з ЦІН I позитивні клітини визначалися в базальному та парабазальному шарах багатошарового плоского епітелію. При цьому аналогічна картина спостерігалася й в патологічно незмінених відділах епітеліального пласта. При імунозабарвлення p16<sup>INK4A</sup> в нижній третині епітеліального пласта при ЦІН I реєструвалися поодинокі позитивні клітини або групи клітин, які розташовувалися переважно в базальному та парабазальному шарах, що вірогідно підтверджувало наявність дисплазії.

При помірній дисплазії патологічні зміни захоплювали приблизно половину товщини пласта багатошарового плоского епітелію. У всіх випадках було відзначене порушення вертикальної анізоморфності і стратифікації нижніх шарів пласта за рахунок тотальної базально-клітинної гіперактивності. Ядра більшої частини клітин були збільшені в розмірах, частіше округло-овальної чи витягнутої форми. Ядерно-цитоплазматичне відношення було помірно зсунуте в бік ядра. В поодиноких клітинах можна було побачити

зменшені округлі ядра. Більшість гіперплазованих базальних та парабазальних клітин були гіперхромними, але зустрічалися поодинокі нормо- й гіпохромні.

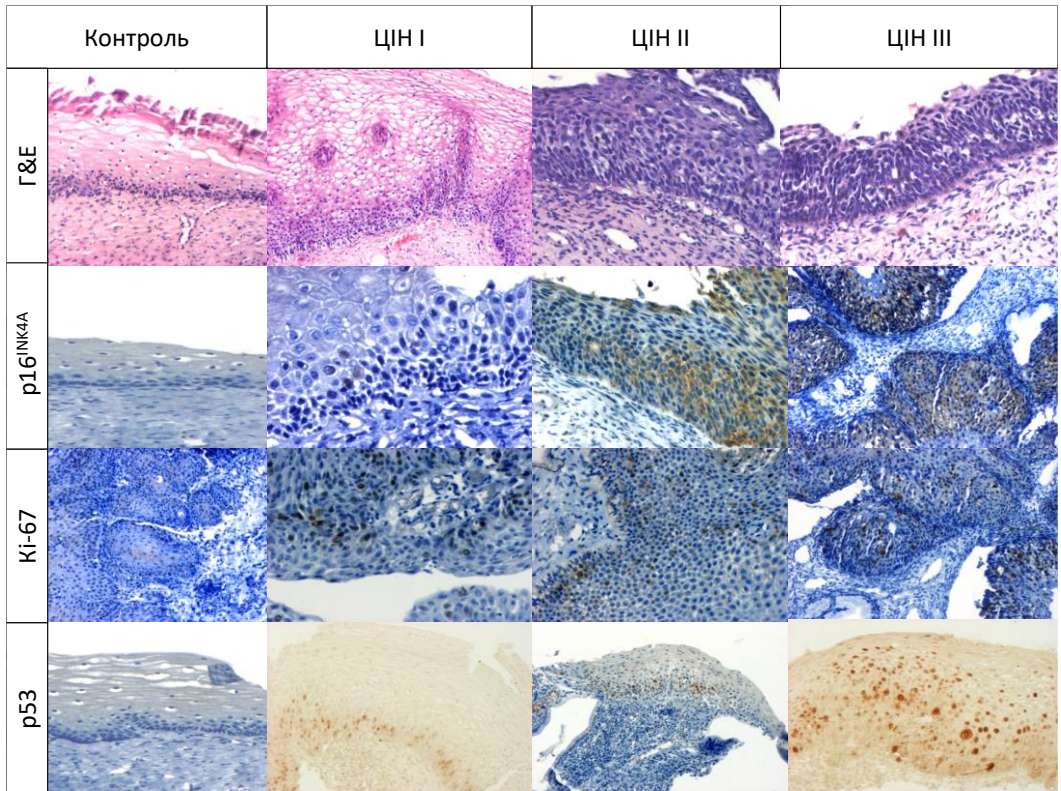


Рис. Експресія тканинних маркерів біологічних властивостей тканин шийки матки при дисплазія різного ступеня вираженості на фоні ВПЛ-інфекції. ІГХ МАТ до Ki-67, p53 та p16<sup>INK4A</sup>.  $\times 150$ .

При імуногістохімічному забарвленні біоптатів шийки матки від пацієток з ЦІН II характерним було зростання числа Ki-67 – позитивних ядер у різних шарах епітелію, при цьому значна частина клітин, що містили Ki-67-позитивні ядра, локалізувалася в центральних ділянках покривного епітелію. При ЦІН II площа та інтенсивність імунозабарвлення p16<sup>INK4A</sup> збільшувалася, в цій групі ми відзначали переважно цитоплазматичне забарвлення в майже усіх клітинах парабазального та базального шарів.

У всіх випадках тяжкої дисплазії (ЦІН III) відзначено порушення стратифікації й вертикальної анізоморфності на значній частині епітелію завдяки порушенню дозрівання та диференціювання клітин. Майже весь епітеліальний пласт був представлений відносно мономорфними, щільно розташованими клітинами округло-овальної й витягнутої форми, за виключенням декількох поверхневих шарів із зрілих клітин, які зберегли нормальну побудову. Ядра більшої частини клітин мали округлу або витягнуту форму, зустрічалася невелика кількість трикутних ядер. Більшість з них були гіперхромними, з відносно рівномірним розташуванням хроматину, але зустрічалися нормо- і гіпохромні з тонкодисперсним хроматином. В деяких ядрах можна було побачити одне чи два ядерця. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення помітно здвигалося в бік ядра.

При ЦІН III кількість клітин з ядрами, що позитивно реагували на Ki-67, коливалася від 50 до 80-90%, при цьому позитивно реагуючі клітини виявлялися переважно у зовнішніх шарах епітелію. По мірі зростання неопластичних процесів в епітелії шийки матки від ЦІН I до ЦІН III збільшувалася експресія продуктів гену p53 і позитивне забарвлення в ядрах клітин з ознаками атипії виявлялося в усіх епітеліальних шарах. При ЦІН III спостерігали найбільш суттєву інтенсивність імунореакції з p16<sup>INK4A</sup>. У більшості випадків переважала інтенсивна реакція з одночасним фарбуванням ядер і цитоплазми (так звана змішана

реакція) в клітинах усіх шарів епітелію.

При порівнянні особливостей експресії маркерів Ki-67, p53 та p16INK4A в гомологічних структурах в більшості випадків відзначено збіг результатів імуногістохімічних реакцій, тобто пряму залежність інтенсивності реакцій. При цьому в нормальному епітелії експресія Ki-67 завжди спостерігалася в парабазальному шарі, у той же час експресія p16<sup>INK4A</sup> не визначалася.

### **Висновки**

Визначення експресії p16<sup>INK4A</sup> дозволяє виявляти ділянки, підозрілі на диспластичні чи неопластичні зміни у візуально не зміненому епітелії, допомагають відрізнити диспластично змінені клітини від дистрофічних і атрофічних та визначати пухлин з вираженими злоякісними і інвазивними властивостями. За допомогою імуногістохімічної реакції з Ki-67 та p53 можна характеризувати виразність проліферації клітин епітеліального шару й адекватно класифікувати стадії диспластичного процесу.

### **Список літератури**

1. Дорохова О.В. Експресія p16<sup>INK4A</sup>, Ki-67 та p53 як показник онкогенної трансформації та ймовірності прогресії церві кальних інтраепітеліальних неоплазій. Морфологія. 2007; 1 (1): 45-55.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Папилломавирусная инфекция. М.: Мед. Книга, 2002. 32 с.
3. Крутікова Е.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ендоцервікозів, ускладнених папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01. К., 2004. 22 с.
4. Методология организации скрининга рака шейки матки: Пособие для врачей. Москва, 2004. 32 с.
5. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: В помощь практикующему врачу. Изд.2-е, испр.и доп. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2008:7-11,42-124.
6. Кулаков В.И., Аполихина И.А., Прилепская В.Н. и др. Современные подходы к диагностике папилломавирусной инфекции гениталий у женщин и их значение для скрининга рака шейки матки. Гинекология. 2000; 1(2): 4-8.
7. Holladay E.B., Logan S., Arnold J. et al. A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. Cancer. 2006;108 (6): 451-461.
8. Vinokurova S., Wentzensen N., Eienkel J. et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. J. Natl. Cancer. Inst. 2005; 97(24): 1816-1821.
9. Bekkers R.L., van der Avoort I.A., Melchers W.J et al. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical dysplasia. Eur.J. Gynaecol. Oncol. 2005; 26(4): 376-382.
10. Galmiche I. The expression of p16 is not correlated with HPV status in CIN.I.Histopathology. 2006; 48: 764-765.
11. Yildiz I.Z., Usubütün A., Firat P. et al. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. Pathol. Res. Pract. 2007; 203(6): 445-449.
12. Nair H.B., Luthra R., Kirma N. et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. Cancer Res. 2005;65(23): 11164-73.
13. Kalof N.A., Evants M.F., Simmons-Arnold L., Beatty B.G. p16<sup>INK4a</sup> Immunoexpression and HPV in Situ Hybridization Signal Patterns. Am.J. Surg. Pathol. 2005;29: 674-679.

### **References**

1. Dorokhova OV. Експресія p16INK4A, Ki-67 and p53 as display of oncogenous transformation of the dentistry of the progress of the church of the cervical intraepithelial neoplasms. Morphology. 2007; 1 (1): 45-55.

2. Bashmakova MA, Savicheva AM. Papillomavirus infection. M.: Honey. The book, 2002. 32 pp.
3. Крутікова Е.І. Клініко-патогенетичне обґрунтування комплексної терапії ендоцервікозів, ускладнених папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис... канд. мед. наук: 14.01.01. К., 2004. 22 с.
4. Methodology of screening for cervical cancer: A Manual for Physicians. Moscow, 2004. 32 p.
5. Rogovskaya SI. Papillomavirus infection in women and cervical pathology: To help a practicing doctor. M.: GEOTAR-Media, 2008: 7-11,42-124.
6. Kulakov VI, Apolikhina IA, Prilepskaya VN et al. Modern approaches to the diagnosis of papillomavirus infection of genitalia in women and their significance for screening of cervical cancer. Gynecology. 2000; 1 (2): 4-8.
7. Holladay EB, Logan S, Arnold J et al. A comparison of the clinical utility of p16(INK4a) immunolocalization with the presence of human papillomavirus by hybrid capture 2 for the detection of cervical dysplasia/neoplasia. Cancer. 2006;108 (6): 451-461.
8. Vinokurova S, Wentzensen N, Eienkel J et al. Clonal history of papillomavirus-induced dysplasia in the female lower genital tract. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(24): 1816-1821.
9. Bekkers RL, van der Avoort IA, Melchers WJ et al. Down regulation of estrogen receptor expression is an early event in human papillomavirus infected cervical dysplasia. Eur J Gynaecol Oncol. 2005; 26(4): 376-382.
10. Galmiche I. The expression of p16 is not correlated with HPV status in CIN1. Histopathology. 2006; 48: 764-765.
11. Yildiz IZ, Usubütin A, Firat P et al. Efficiency of immunohistochemical p16 expression and HPV typing in cervical squamous intraepithelial lesion grading and review of the p16 literature. Pathol. Res. Pract. 2007: 203(6): 445-449.
12. Nair HB, Luthra R, Kirma N. et al. Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation. Cancer Res. 2005;65(23): 11164-73.
13. Kalof NA, Evants MF, Simmons-Arnold L., Beatty B.G. p16<sup>INK4a</sup> Immunoexpression and HPV in Situ Hybridization Signal Patterns. Am.J. Surg. Pathol. 2005; 29: 674-679.

Работа поступила в редакцию 08.08.2017 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования

УДК 618.145-089.87-06:618.14-006.6

*А. И. Рыбин, В. В. Музыка*

## **КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ ПОСЛЕ ГИСТЕРОРЕЗЕКТОСКОПИЧЕСКОЙ АБЛЯЦИИ ЭНДОМЕТРИЯ**

Одесский национальный медицинский университет

**Summary.** Rybin A. I., Muzyika V. V. **CLINICAL CASES OF ENOMETRIAL CANCER AFTER HYSTEROREZECTOSCOPIC ENOMETRIAL ABLATION.** – *Odessa National Medical University, e-mail: [andriy.rybin@gmail.com](mailto:andriy.rybin@gmail.com).* The article presents clinical cases of endometrial cancer in patients after hysteroscopic resection of the uterine mucosa. Clinical and anamnestic characteristics and long-term results of treatment of such patients are described in detail. The authors express the opinion that the effectiveness of ablation / resection of the