

М.А. Шишкин
Т.А. Христенко

Запорожский государственный
медицинский университет

Надійшла: 31.10.2019

Прийнята: 14.12.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.43-49>

УДК: 616.16-091.8-092.18:616.34-006.03/.04]-074-042.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ИММУНОГИСТО- ХИМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕОАНГИОГЕНЕЗА В ПОЛИПАХ И АДЕНОКАРЦИНОМЕ ДИСТАЛЬНЫХ ОТДЕЛОВ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Shyshkin M.A. ✉, Khrystenko T.A.  Comparative immunohistochemical study of neoangiogenesis in polyps and adenocarcinoma of the distal colon.

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

ADSTRACT. Background. Neoangiogenesis provides trophic support for neoplastic cells, thus being an integral part of carcinogenesis. However, the features of neoangiogenesis in the most common distal colonic polyps and carcinoma are not completely studied yet. **Objective.** To compare VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 expression levels in distal colonic polyps and colorectal adenocarcinoma. **Methods.** Pathomorphological and immunohistochemical studies of biopsies of distal colonic polyps from 30 patients and surgical material of colorectal adenocarcinoma from 40 patients were carried out. **Results.** Distal colonic polyps are characterized by medium and low levels of VEGF-A, VEGFR-2 and CD34 expression. Wherein, VEGF-A and VEGFR-2 expression levels in adenomas are significantly higher than the same indicators in hyperplastic polyps: 25,51 (15,25 ; 30,19) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) CUOD and 47,18 (42,02 ; 62,13) vs. 37,08 (30,19 ; 45,12) CUOD, accordingly, $p < 0,05$. Comparative analysis of the data, obtained for distal colonic polyps and colorectal adenocarcinoma of the I stage shows significant difference between these groups by indicators of VEGF-A expression level and microvascular density, evaluated by CD34 expression. So, VEGF-A expression level in carcinoma of the I stage significantly higher the same indicator in adenomas and hyperplastic polyps: 37,80 (30,22; 56,89) vs. 25,51 (15,25 ; 30,19) CUOD and 37,80 (30,22; 56,89) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) CUOD, accordingly, $p < 0,05$. Microvascular density is significantly higher in non-invasive cancer in comparison to the polyps: 91,50 (51,00; 111,00) vs. 47,00 (33,00 ; 54,00) (adenomas) and 91,50 (51,00; 111,00) vs. 46,00 (30,00 ; 55,00) (hyperplastic polyps), $p < 0,05$. **Conclusion.** Adenomas in comparison to hyperplastic polyps are differ by significantly higher VEGF-A and VEGFR-2 expression levels, while colorectal adenocarcinoma of the I stage in comparison to distal colonic polyps differs by significantly higher VEGF-A and CD34 expression levels. Activation of neoangiogenesis occurs at the stage of transformation of distal colon polyps into non-invasive cancer.

Key words: polyps, colorectal cancer, Vascular Endothelial Growth Factor A, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2, CD34 Antigen.

Citation:

Shyshkin MA, Khrystenko TA. [Comparative immunohistochemical study of neoangiogenesis in polyps and adenocarcinoma of the distal colon]. *Morphologia*. 2019;13(4):43-9. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.4.43-49>

 Khrystenko T.A. 0000-0003-3364-3339

✉ Shishkin.stomat@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

В большинстве случаев развитию колоректального рака (КРР) предшествует аномальное разрастание слизистой, формирующее полип. Колоректальные полипы считаются результатом избыточной пролиферации, возникающей вследствие комбинации воздействия неблагоприятных внешних факторов (курение, алкоголь, ожирение, нехватка растительных волокон в рационе) и генетической предрасположенности, что посред-

ством генетических и эпигенетических модификаций может запустить последовательность «полип-карцинома» [1].

Полипвидные образования толстого кишечника подразделяют на неопластические (аденома и карцинома) и неопластические (гиперпластические, гамартомные и воспалительные). Аденомы, основываясь на их гистологических особенностях, подразделяют на тубулярные, виллезные (ворсинчатые) и тубуло-виллезные

(тубуло-ворсинчатые) [2]. Отдельную группу составляют зубчатые аденомы, отличающиеся характерной зазубренностью эпителиального покрова кишечных крипт, и подразделяющиеся на традиционные зубчатые аденомы и сидячие зубчатые аденомы [3]. Для всех видов аденом характерно наличие дисплазии разной степени выраженности, что отражает их злокачественный потенциал [2]. Согласно современным литературным данным, молекулярно-генетическую основу формирования и прогрессии аденоматозных полипов составляют мутации гена *APC* с последующей активацией Wnt/ β -катенинового сигнального пути, несколько реже встречаются мутации в генах *KRAS* и *PIK3CA* [4].

Гиперпластические полипы традиционно считаются ненеопластическими [2], однако, при их изучении в практике встречаются случаи с диспластическими изменениями. Согласно действующей классификации ВОЗ [5] гиперпластические полипы относят к группе зубчатых новообразований толстой кишки, что связано с зазубренностью покровного эпителия. По данным литературы гиперпластический полип может трансформироваться в зубчатую аденому, что является частью зубчатого пути колоректального канцерогенеза. Последний характеризуется *CIMP*-фенотипом, низким или же высоким уровнем микросателлитной нестабильности (*MSI-low* / *MSI-high*), возможны мутации в генах *BRAF* и *KRAS*, приводящие к активации MAPK-сигнального каскада [4].

Ангиогенез обеспечивает трофику новообразованных клеток, являясь, таким образом, неотъемлемым звеном канцерогенеза. В ряде работ было показано, что ангиогенез активируется уже на стадии предраковых изменений в слизистой толстой кишки [1, 6, 7]. Известно, что активация неоангиогенеза предшествует формированию аденомы, затрагивает преимущественно базальные отделы кишечных крипт и ассоциируется со стойкой вазодилатацией [7]. Кроме того, был описан сдвиг в сторону преобладания ангиогенных факторов, при сравнении с антиангиогенными, в аденомах [7]. По данным Namid A.A. и соавт. [1] наблюдается гиперэкспрессия VEGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 в аденомах, в сравнении с зубчатыми полипами. При этом в современной литературе не было найдено работ, посвященных сравнению экспрессии маркеров ангиогенеза в наиболее распространенных полипах дистального толстого кишечника и карциноме, что может послужить прояснению механизмов ранних стадий колоректального канцерогенеза.

Цель

Сравнить уровни экспрессии маркеров VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 в полипах дистальных отделов толстого кишечника и колоректальной аденокарциноме.

Материалы и методы

Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биопсийного материала 30 пациентов, прошедших колоноскопию с полипэктомией, а также операционного материала 40 больных, прооперированных по поводу колоректальной аденокарциномы (КРА). На основании результатов патоморфологического исследования, согласно действующей классификации ВОЗ [5] определены виды изученных полипов: 18 случаев представлено аденомами, 12 случаев – гиперпластическими полипами. Согласно действующей классификации pTNM установлено стадия КРА: I стадия (T1-2 N0 M0), II стадия (T3-4 N0 M0), III стадия (T1-4 N1-3 M0), IV стадия (T1-4 N1-3 M1) – по 10 случаев каждой из стадий [8].

Биопсийный и операционный материал фиксировали в 10% забуференном формалине и заливали в парафин. Особенности гистологического строения исследованных образцов изучали в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. ИГХ исследование проводили по стандартной методике, что предусмотрена производителем антител. Использовали моноклональные антитела VEGF Ab-3 (Clone JH121; Thermo Scientific, USA), поликлональные антитела VEGFR-1 Ab-1 (Thermo Scientific, USA) и VEGFR2 Ab-1 (Thermo Scientific, USA), а также моноклональные антитела CD34 (Clone QBEnd/10; Thermo Scientific, USA). Результаты ИГХ-исследования оценивали в микроскопе Axioplan-2 (Carl Zeiss, Germany) при увеличении $\times 200$. В каждом случае оценивали 5 полей зрения. При изучении срезов, окрашенных с использованием антител к VEGF, VEGFR-1 и VEGFR-2 оценивали уровень экспрессии методом фотоцифровой морфометрии. Уровень экспрессии ИГХ-маркеров выражали в условных единицах оптической плотности (УЕОП) и градуировали следующим образом: 0-20 УЕОП – негативная реакция, 21-50 УЕОП – низкий уровень экспрессии, 51-100 УЕОП – умеренный уровень экспрессии, более 100 УЕОП – высокий уровень экспрессии. При изучении срезов, окрашенных с использованием антител к CD34, проводили подсчет микрососудов по методу Босари [9].

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета «STATISTICA® for Windows 13.0» (StatSoft Inc., лицензия № JPZ804I382130ARCN10-J). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_3); сравнение между двумя группами наблюдений проводили при помощи критерия Манна-Уитни, между тремя и более группами наблюдений – при помощи критерия Краскела-Уоллиса. Результаты считали статистически значимыми на уровне 95% ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенного ИГХ исследования установлено, что полипы дистальной тол-

стой кишки характеризуются средними и низкими уровнями экспрессии маркеров неопластического VEGF-A, VEGFR-2, CD34 (табл. 1). При этом

экспрессия VEGFR-1 не характерна для полипов (в 100% изученных случаев иммуноокрашивание отсутствует).

Таблица 1
Медианы экспрессии VEGF-A, VEGFR-2, CD34 в полипах дистальной толстой кишки

	VEGF-A (УОП)	VEGFR-2	CD34
Аденомы	25,51 (15,25 ; 30,19)	47,18 (42,02 ; 62,13)	47,00 (33,00 ; 54,00)
Гиперпластические полипы	12,82 (10,85 ; 15,00)	37,08 (30,19 ; 45,12)	46,00 (30,00 ; 55,00)
Значение p по критерию Манна-Уитни	p < 0,05	p < 0,05	p > 0,05

Таким образом, установлено, что мембранно-цитоплазматическая экспрессия VEGF-A характеризует клетки стромы полипов. Для аденом дистальной толстой кишки установлен низкий уровень экспрессии маркера (25,51 (15,25 ; 30,19) УОП), для гиперпластических полипов – крайне низкий уровень экспрессии маркера (12,82 (10,85 ; 15,00) УОП). Мембранно-цитоплазматическая экспрессия VEGFR-2 свойственна как клеткам стромы, так и эпителиоцитам изученных полипов. Для аденом и гиперпластических полипов установлен низкий уровень экспрессии маркера (47,18 (42,02 ; 62,13) и 37,08 (30,19 ; 45,12) УОП, соответственно). Сравнительный анализ данных, полученных при изуче-

нии полипов указывает на наличие достоверной разницы между уровнями экспрессии маркеров VEGF-A и VEGFR-2 в гиперпластических полипах и аденомах дистальной толстой кишки (табл. 1).

Экспрессия CD34 выявляется исключительно на мембранах эндотелиоцитов, что позволяет производить подсчет плотности микрососудов. Данные показатели для аденом и гиперпластических полипов значимо не отличаются.

В результате проведенного ИГХ исследования колоректальной аденокарциномы установлено, что показатели экспрессии маркеров ангиогенеза варьируют от низких до высоких (табл. 2).

Таблица 2
Медианы экспрессии VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 в колоректальной аденокарциноме на I, II, III и IV стадиях развития

	VEGF-A (УОП)	VEGFR-1 (УОП)	VEGFR-2 (УОП)	CD34 (плотность микрососудов)
I стадия	37,80 (30,22; 56,89)	-	52,75 (39,14; 70,22)	91,50 (51,00; 111,00)
II стадия	88,50 (63,00; 115,00)	19,58 (15,76; 23,02)	82,71 (63,14; 111,19)	88,50 (63,00; 115,00)
III стадия	79,34 (63,14; 84,99)	23,15 (22,29; 30,02)	104,17 (96,04; 111,02)	96,50 (72,00; 128,00)
IV стадия	84,69 (80,66; 110,28)	28,74 (15,64; 33,17)	99,91 (86,15; 120,29)	95,00 (80,00; 115,00)
Значение p по критерию Краскела-Уоллиса	p < 0,05	p > 0,05	p < 0,05	p > 0,05

Особенности ИГХ экспрессии VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 в колоректальной аденокарциноме были описаны в предыдущей публикации [10]. Было установлено, что максимальный «скачок» уровней экспрессии VEGF-A и VEGFR-2 наблюдается от I ко II стадии карциномы. VEGFR-1 избирательно характеризует инвазивные стадии прогрессии данной опухоли, при этом уровень его экспрессии достоверно не отличается на II, III и IV стадиях. Число микрососудов, оцененное по экспрессии CD34, также достоверно не отличается на каждой из стадий

колоректальной аденокарциномы.

Проведено сравнение данных, полученных для полипов дистальной толстой кишки и колоректальной аденокарциномы I стадии. Выявлено, что экспрессия VEGF-A клетками неинвазивной колоректальной аденокарциномы достоверно превышает таковую для аденом и гиперпластических полипов: 37,80 (30,22; 56,89) vs. 25,51 (15,25 ; 30,19) УОП и 37,80 (30,22; 56,89) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) УОП, p < 0,05 (рис. 1).

Плотность микрососудов, оцененная по CD34, также достоверно выше в неинвазивной

карциноме при сравнении с полипами: 91,50 (51,00; 111,00) vs. 47,00 (33,00 ; 54,00) и 91,50

(51,00; 111,00) vs. 46,00 (30,00 ; 55,00), $p < 0,05$ (рис. 2).

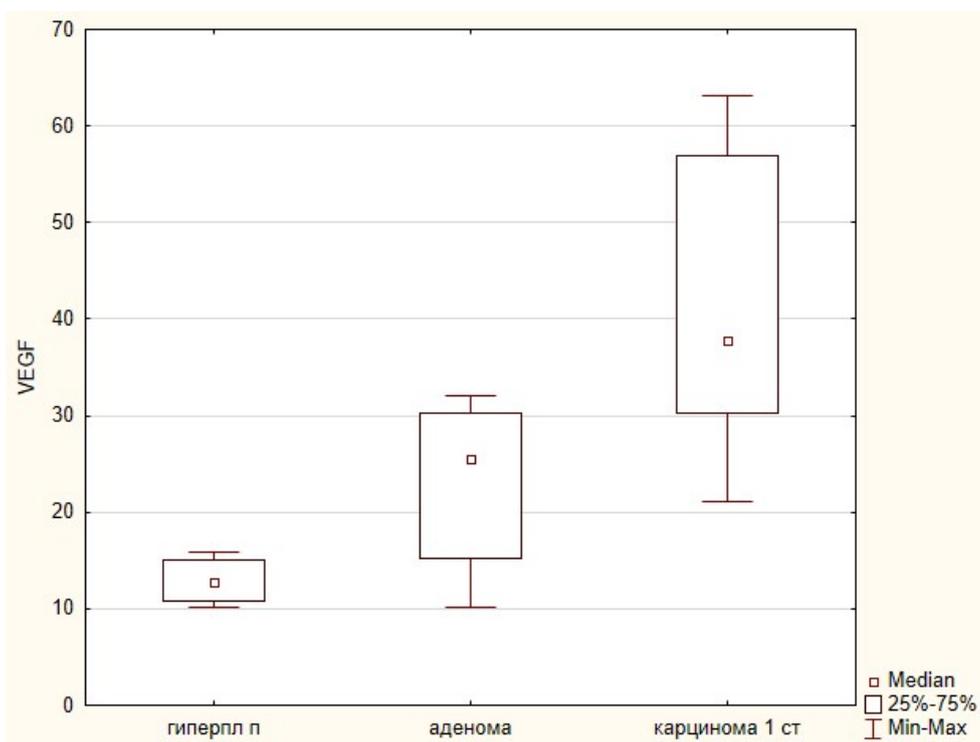


Рис. 1. Показатели экспрессии VEGF-A в гиперпластических полипах, аденомах дистальной толстой кишки и колоректальной карциноме I стадии.

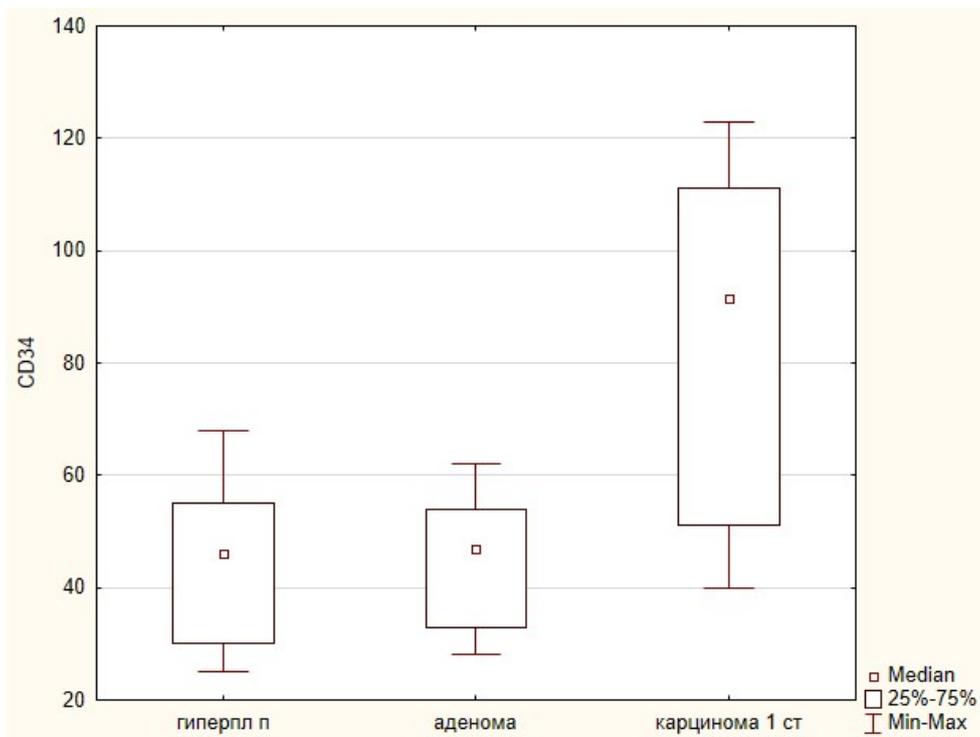


Рис. 2. Показатели плотности микрососудов, оцененной по экспрессии CD34, в гиперпластических полипах, аденомах дистальной толстой кишки и колоректальной карциноме I стадии.

Согласно полученным данным, показатели уровней экспрессии VEGF-A, VEGFR-2, CD34 в полипах дистальной толстой кишки варьируют в пределах средних и низких уровней (табл. 1). При этом установлена статистически значимо большая экспрессия VEGF-A и VEGFR-2 в аденомах при их сравнении с гиперпластическими полипами. VEGFR-2 известен как основной рецептор для VEGF-A, стимулирующий пролиферацию, миграцию и инвазию эндотелиоцитов [1]. В литературе были найдены данные о возрастании экспрессии VEGF-A в последовательности «нормальная слизистая – полип – колоректальная карцинома» [11-12], однако, вопрос об экспрессии данного маркера в основных видах полипов дистальной толстой кишки до сих пор оставался неосвещенным. Общеизвестно, что аденомы характеризуются дисплазией и большим злокачественным потенциалом в сравнении с гиперпластическими полипами [2]. Таким образом, полученные данные дополняют сведения о злокачественном потенциале аденом, указывая на интенсификацию неоангиогенеза в них.

Установлено, что экспрессия VEGF-A и плотность микрососудов, оцененная по CD34, достоверно ниже в полипах при их сравнении с колоректальной карциномой I стадии (рис. 1, 2). Ранее, в работе Ruffolo C. et al. (2017) было показано, что экспрессия мРНК *VEGF-A*, а также протеина VEGF-A в инвазивном колоректальном раке достоверно выше таковой в аденомах с дисплазией [11]. Таким образом, полученные в этой работе данные указывают на возрастание экспрессии VEGF-A на более ранних этапах колоректального канцерогенеза – при трансформации полипа в неинвазивную карциному. В литературе также найдена информация о том, что экспрессия VEGF-A не коррелирует с инвазией клетками колоректального рака кровеносных и лимфатических сосудов, данная корреляция была описана для другого проангиогенного фактора – VEGF-C [1].

В предыдущей работе [10] было показано, что плотность микрососудов, оцененная по экспрессии CD34, значимо не отличается на каждой из стадий прогрессии колоректальной аденокарциномы. В данной работе описана статистически значимая разница между плотностью микрососудов в полипах и карциноме I стадии. В работах Qasim B. J. и соавт. [13], Behbehani A. E. и соавт. [14] также была описана достоверно большая экспрессия CD34 в колоректальной карциноме, в сравнении с полипами. Однако, в указанных работах группу сравнения формировали исключительно аденомы (сравнение с гиперпластически-

ми полипами не проводилось), а также не изучался вопрос о механизме возрастания экспрессии данного маркера, соответственно, и плотности микрососудов. Основываясь на данных литературы, повышение плотности микрососудов на этапе малигнизации полипа может быть опосредовано несколькими механизмами. Описано резкое снижение экспрессии *Col18a1*, интегрального компонента базальных мембран микрососудов, в диспластически измененных полипах [7]. Сконцевой фрагмент данного коллагена содержит эндостатин – антиангиогенный фактор. Следовательно, утрата *Col18a1* приводит не только к ультраструктурным аномалиям базальных мембран микрососудов, но и активирует неоангиогенез ввиду утраты эндостатина [15]. Другим возможным механизмом служит ранняя активация Wnt/ β -катенинового сигнального каскада, что более типично для аденом, включая зубчатые аденомы, в связи с относительно высокой частотой мутаций гена *APC* [4]. Активация данного каскада приводит к запуску транскрипции Wnt-таргетных генов, среди которых – ген *CD34* [16].

Выводы

1. Аденомы при сравнении с гиперпластическими полипами отличаются статистически значимо большим уровнем экспрессии VEGF-A и VEGFR-2.

2. Полипы дистальной толстой кишки при сравнении с колоректальной аденокарциномой I стадии отличаются достоверно меньшими уровнями экспрессии VEGF-A и CD34.

3. Активация неоангиогенеза происходит на этапе трансформации полипов дистальной толстой кишки в неинвазивную карциному.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем планируется изучение роли стволовых клеток в прогрессии полипов дистальной толстой кишки, а также колоректальной аденокарциномы. Полученные в серии проведенных исследований данные позволят составить комплексную картину молекулярно-генетических аномалий, формирующих основу колоректального канцерогенеза.

Информация о конфликте интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Источники финансирования

Исследование проведено в рамках научно-исследовательской работы «Раннее молекулярно-генетическое и иммуногистохимическое прогнозирование склонности к прогрессии рака легких и органов пищеварения» (номер государственной регистрации 0117U002580).

Литературные источники References

1. Asadzade-Aghdaei H, Pezeshkian Z, Atitappeh M, Nazemalhosseini-Mojarad E, Zali M. The Role of Angiogenesis in Colorectal Polyps and Cancer: a Review. *Medical Laboratory Journal*. 2018;12(4):1-6.
2. Salmo E, Haboubi N. Adenoma and Malignant Colorectal Polyp: Pathological Considerations and Clinical Applications. *European Medical Journal*. 2018;7(1):92-102.
3. Cassese G, Amendola A, Maione F, Giglio MC, Pagano G, Milone M, Aprea G, Luglio G, Palma GD. Serrated Lesions of the Colon-Rectum: A Focus on New Diagnostic Tools and Current Management. *Gastroenterology Research and Practice*. 2019;19:1-14.
4. Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World Journal of Gastroenterology*. 2014;20(10):2634-40.
5. Bozman FT, Carneiro F, Hruban RH, Stanley RN. WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumours of the digestive system. Berlin: Springer-Verlag; 2010. 314 p.
6. Liu H, Wu J, Liu XC, Wei N, Liu KL, Ma YH, Chang H, Zhou Q. Correlation between microvascular characteristics and the expression of MVD, IGF-1 and STAT3 in the development of colonic polyps carcinogenesis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2017;13(1):49-54.
7. Tiwari AK, Crawford SE, Radosevich A, Wali RK, Stypula Y, Kunte DP, Mutyal N, Ruderman S, Gomes A, Cornwell ML, De La Cruz M, Brasky J, Gibson TP, Backman V, Roy HK. Neoangiogenesis and the premalignant micro-circulatory augmentation of early colon carcinogenesis. *Cancer Letters*. 2011;306(2):205-13.
8. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC): TNM Classification of Malignant Tumours. New York: Wiley-Blackwell; 2009. 50 p.
9. Bosari S, Lee AK, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Human Pathology*. 1992;23:755-61.
10. Shyskin MA. [Immunohistochemical study of VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and CD34 expression in colorectal adenocarcinoma progression]. *Pathologia*. 2019;2(46):148-54. Russian.
11. Ruffolo C, Toffolatti L, Canal F, Kotsafti A, Pagura G, Pozza A, Campo Dell'Orto M, Ferrara F, Massani M, Dei Tos AP, Castoro C, Bassi N, Scarpa M. Colorectal polypoid lesions and expression of vascular endothelial growth factor in a consecutive series of endoscopic and surgical patients. *Tumour Biology*. 2017;39(3):1-9.
12. Tjalma JJ, Garcia-Allende PB, Hartmans E, Terwisscha van Scheltinga AG, Boersma-van Ek W, Glatz J, Koch M, van Herwaarden YJ, Bisseling TM, Nagtegaal ID, Timmer-Bosscha H, Koomstra JJ, Karrenbeld A, Kleibeuker JH, van Dam GM, Ntziachristos V, Nagengast WB. Molecular Fluorescence Endoscopy Targeting Vascular Endothelial Growth Factor A for Improved Colorectal Polyp Detection. *Journal of Nuclear Medicine*. 2016;57(3):480-5.
13. Qasim BJ, Ali HH, Hussein AG. Immunohistochemical expression of PCNA and CD34 in colorectal adenomas and carcinomas using specified automated cellular image analysis system: A clinicopathologic study. *Saudi Journal of Gastroenterology*. 2012;18(4):268-76.
14. Behbehani A, Ranjbari N, Rahim F, Jazayeri N. Evaluating the expression of CD34 marker in colorectal adenocarcinoma and its relationship with clinicopathologic factors. *Asian Journal of Cell Biology*. 2015;10(3):80-6.
15. Heljasvaara R, Aikio M, Ruotsalainen H, Pihlajaniemi T. Collagen XVIII in tissue homeostasis and 7 dysregulation — Lessons learned from 8Q1 model organisms and human patients. *Matrix Biology*. 2017;57:55-75.
16. Morin PJ, Kinzler KW, Sparks AB. β -Catenin Mutations: Insights into the APC Pathway and the Power of Genetics. *Cancer Research*. 2016;76(19):5587-9.

Шишкін М.А., Христенко Т.О. Порівняльна імуногістохімічна характеристика неоангіогенезу в поліпах і аденокарциномі дистальних відділів товстої кишки.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Неоангіогенез забезпечує трофіку новоутворених клітин, будучи, таким чином, невід'ємною ланкою канцерогенезу. Однак особливості неангіогенезу в найбільш поширених поліпах дистальної товстої кишки і карциноми все ще лишаються до кінця не вивченими. **Мета.** Порівняти рівні експресії маркерів VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 в поліпах дистальних відділів товстої кишки і колоректальній аденокарциномі. **Методи.** Проведено патоморфологічне та імуногістохімічне дослідження біопсій поліпів дистальних відділів товстої кишки 30 пацієнтів, а також операційного матеріалу колоректальної аденокарциноми 40 пацієнтів. **Результати.** Встановлено, що поліпи дистальної товстої кишки характеризуються середніми та низькими рівнями експресії маркерів VEGF-A, VEGFR-2 і CD34. При цьому рівні експресії VEGF-A і VEGFR-2 в аденомах достовірно вищі за ті ж самі в гіперпластичних поліпах: 25,51 (15,25 ; 30,19) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) УЕОП та 47,18 (42,02 ; 62,13) vs. 37,08

(30,19 ; 45,12) УООЩ, відповідно, $p < 0,05$. Порівняльний аналіз даних, отриманих для поліпів дистальної товстої кишки і колоректальної аденокарциноми I стадії вказує на наявність статистично значущої різниці між даними групами за показниками рівня експресії VEGF-A і щільності мікросудин, що оцінюється за експресією CD34. Так, експресія VEGF-A клітинами карциноми I стадії достовірно перевищує той самий показник для аденом і гіперпластичних поліпів: 37,80 (30,22; 56,89) vs. 25,51 (15,25 ; 30,19) УООЩ та 37,80 (30,22; 56,89) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) УООЩ, відповідно, $p < 0,05$. Щільність мікросудин також достовірно вища в неінвазивній карциномі при порівнянні з поліпами: 91,50 (51,00; 111,00) vs. 47,00 (33,00 ; 54,00) (аденоми) та 91,50 (51,00; 111,00) vs. 46,00 (30,00 ; 55,00) (гіперпластичні поліпи), $p < 0,05$. **Висновки.** Аденоми при порівнянні з гіперпластичними поліпами відрізняються значущо більшими рівнями експресії VEGF-A і VEGFR-2, в той час як порівняння поліпів із колоректальною аденокарциномі I стадії вказує на достовірно більші рівні експресії VEGF-A і CD34 в карциномі. Активация неоангіогенезу відбувається на етапі трансформації поліпів дистальної товстої кишки в неінвазивну карциному.

Ключові слова: поліпи, колоректальний рак, VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34.

Шишкин М.А., Христенко Т.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика неоангиогенеза в полипах и аденокарциноме дистальных отделов толстой кишки.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Неоангиогенез обеспечивает трофику новообразованных клеток, являясь, таким образом, неотъемлемым звеном канцерогенеза. Однако особенности неоангиогенеза в наиболее распространенных полипах дистальной толстой кишки и карциноме все еще остаются до конца не изученными. **Цель.** Сравнить уровни экспрессии маркеров VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34 в полипах дистальных отделов толстой кишки и колоректальной аденокарциноме. **Методы.** Проведено патоморфологическое и иммуногистохимическое исследование биопсий полипов дистальных отделов толстой кишки 30 пациентов, а также операционного материала колоректальной аденокарциномы 40 пациентов. **Результаты.** Установлено, что полипы дистальной толстой кишки характеризуются средними и низкими уровнями экспрессии маркеров VEGF-A, VEGFR-2 и CD34. При этом уровни экспрессии VEGF-A и VEGFR-2 в аденомах достоверно выше таковых в гиперпластических полипах: 25,51 (15,25 ; 30,19) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) УЕОП и 47,18 (42,02 ; 62,13) vs. 37,08 (30,19 ; 45,12) УЕОП, соответственно, $p < 0,05$. Сравнительный анализ данных, полученных для полипов дистальной толстой кишки и колоректальной аденокарциномы I стадии указывает на наличие статистически значимой разницы между данными группами по показателям уровня экспрессии VEGF-A и плотности микрососудов, оцененной по экспрессии CD34. Так, экспрессия VEGF-A клетками карциномы I стадии достоверно превышает таковую для аденом и гиперпластических полипов: 37,80 (30,22; 56,89) vs. 25,51 (15,25 ; 30,19) УЕОП и 37,80 (30,22; 56,89) vs. 12,82 (10,85 ; 15,00) УЕОП, соответственно, $p < 0,05$. Плотность микрососудов также достоверно выше в неинвазивной карциноме при сравнении с полипами: 91,50 (51,00; 111,00) vs. 47,00 (33,00 ; 54,00) (аденомы) и 91,50 (51,00; 111,00) vs. 46,00 (30,00 ; 55,00) (гиперпластические полипы), $p < 0,05$. **Выводы.** Аденомы при сравнении с гиперпластическими полипами отличаются статистически значимо большими уровнями экспрессии VEGF-A и VEGFR-2, в то время как сравнение полипов с колоректальной аденокарциномой I стадии указывает на достоверно большие уровни экспрессии VEGF-A и CD34 в карциноме. Активация неоангиогенеза происходит на этапе трансформации полипов дистальной толстой кишки в неинвазивную карциному.

Ключевые слова: полипы, колоректальный рак, VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2, CD34.