Crossref
DOI-prefix: 10.26641

ISSN 1997-9665
INTERNATIONAL STANDARD SERIAL NUMBER INTERNATIONAL CENTRE

MORPHOLOGIA

2026 • Volume 20 • Number 3

Electronic scientific journal of the Ukrainian public organization
"Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine"
Founded in 2007
Periodicity quarterly
Founders:
Dnipro State Medical University
Scientific Society of Anatomists, Histologists, Embryologists and Topographic Anatomists of Ukraine

Publisher: Dnipro State Medical University – ROR https://ror.org/0469ncz24
Media identifier: R40-07212

OPEN ACCESS

This is an open access journal under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original works and the first publication of the work in this journal.

Certificated as scientific periodical and included in the List of scientific specialized editions of Ukraine in which the main results of scientific works in the field of medical and biological sciences may be published and have **category «B»** (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine 2026.06.11 № 928).

Scientific profile of the journal **(cluster):** Biology, biotechnology, medicine and rehabilitation in specialties: E1 Biology and Biochemistry, I1 Dentistry, I2 Medicine, I6 Medical Diagnostics and Treatment Technologies.

Editor-in-chief

Tverdokhlib I.V. (Dnipro, Ukraine)

Editorial board

van Aken O. (Lund, Sweden), Appelhans O.L. (Odessa, Ukraine), Bondarenko I.M. (Dnipro, Ukraine), Bondarenko O.O. (Dnipro, Ukraine), Chelpanova I.V. (Lviv, Ukraine), Dzięgiel P.Z. (Wroclaw, Poland), Kovalchuk O.I. (Kyiv, Ukraine), Lugovskyj S.P. (Kyiv, Ukraine), Lutsyk O.D. (Lviv, Ukraine), Maievskyi O.Ye (Kyiv, Ukraine)., Medvediev M.V. (Dnipro, Ukraine), Mishalov V.D. (Kyiv, Ukraine), Podhorska-Okołów M.K. (Wroclaw, Poland), Shponka I.S. (Dnipro, Ukraine), Tumanskiy V.O. (Zaporizhzhia, Ukraine), Umemoto T. (Gainesville, USA), Zhang Ze (Quebec City, Canada).

Reviews, critical and research articles are reviewed using the Double-blind procedure. Journal publishes scientific works of morphologists and also morphological works of specialists in other fields.

Published and recommended for distribution via the Internet according to the decision of the Academic Council of Dnipro State Medical University (protocol № 4 Oct 22, 2026).
Signed for publishing on Oct 23, 2026. Conventional printed pages 17.

Address: editorial office of journal "Morphologia", 19 Sevastopolska Str., Dnipro, Ukraine, 49005.
Tel.: +380974584284. E-mail: morphology.ivt@gmail.com

 CC BY 4.0 license

ЗМІСТ

Оглядові та проблемні статті

Дрібнюк Л.В., Федорак В.М., Іванців О.Р., Білінська В.В., Білінський І.І., Попович Ю.І. 8
Морфофункціональні зміни шлунка у щурів різного віку при різних патологічних станах

Кузик П.В., Діброва В.А. 16
Просторова морфологія туберкульозної гранульоми: архітектоніка, клітинний склад і молекулярні взаємодії

Плющик Д.С., Кузенко Є.В. 24
Біогенний гідроксиапатит тваринного походження: джерела, технології термічної обробки та перспективи клінічного застосування

Сметанюк О.В. 29
Морфогенез структур скроневої ділянки людини

Шереметьєв В.О., Конопліцький В.С. 39
Морфофункціональні чинники ураження репродуктивної системи лабораторних щурів в експерименті та їхні клінічні паралелі при пахвинно-калитковій патології у людини

Оригінальні дослідження

Агафонов К.М. 56
Морфометричні показники змін структури нирок щурів за умов введення отрути гадюки *Vipera berus nikolskii*

Будко В.В., Лахтарина Р.Ю., Москаленко Ю.В. 63
Вплив тютюнового анамнезу на пухлинне мікрооточення та виживаність при метастатичному недрібноклітинному раку легень

Гаврилюк О.М., Гошовська І.П. 73
Нециротична портальна гіпертензія: опис випадку та огляд літератури

Гасюк О.-П.І., Шевчук М.М. 79
Біохімічні показники функціонального стану нирок щурів за умов тривалого перорального застосування олії канабідіолу

Гусарова А.В. 86
Імуногістохімічні особливості неоангіогенезу у доброякісних поліпах дистальної товстої кишки

Діброва Ю.В. 93
Автопсійний профіль легеневих уражень у серії летальних випадків грипу A(H1N1)

CONTENTS

Reviews and topical articles

Dribniuk L.V., Fedorak V.M., Ivantsiv O.R., Bilinska V.V., Bilinskyi I.I., Popovych Yu.I. 8
Morphofunctional changes in the stomach of rats of different ages under various pathological conditions

Kuzyk P.V., Dibrova V.A. 16
Spatial morphology of the tuberculous granuloma: architecture, cellular composition and molecular interactions

Pliushchyk D.S., Kuzenko Ye.V. 24
Biogenic hydroxyapatite of animal origin: sources, thermal processing and prospects for clinical application

Smetaniuk O.V. 29
Morphogenesis of structures of the human temporal region

Sheremetiev V.O., Konoplitskyi V.S. 39
Morphofunctional factors of reproductive system damage in laboratory rats in experiment and their clinical parallels in inguinoscrotal pathology and gonadal disease in humans

Research, original papers

Ahafonov K.M. 56
Morphometric indicators of structural changes in rat kidneys following the administration of *Vipera berus nikolskii venom*

Budko V.V., Lakhtaryna L.Y., Moskalenko Y.V. 63
Impact of tobacco exposure history on the tumor microenvironment and survival in metastatic non–small cell lung cancer

Gavrilyuk O.M., Hoshovska I.I. 73
Non-cirrhotic portal hypertension: case presentation and literature review

Hasiuk O.-P.I., Shevchuk M.M. 79
Biochemical indicators of the functional state of the kidneys in rats under prolonged oral administration of cannabidiol oil

Husarova A.V. 86
Immunohistochemical features of neoangiogenesis in benign polyps of the distal colon

Dibrova Yu.V. 93
Autopsy profile of pulmonary lesions in a series of fatal influenza A(H1N1) cases

А.В. Гусарова

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет
Запоріжжя, Україна

Morphologia
2026;20(3):86-92

DOI: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.3.86-92
Морфологія / Morphologia / Morfologìâ
ISSN 1997-9665

ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕОАНГІОГЕНЕЗУ У ДОБРОЯКІСНИХ ПОЛІПАХ ДИСТАЛЬНОЇ ТОВСТОЇ КИШКИ

Husarova A.V. ✉ **Immunohistochemical features of neoangiogenesis in benign polyps of the distal colon.**
Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Zaporizhzhia, Ukraine.

ABSTRACT. Background. Evaluation of the microvasculature and neoangiogenesis is a critical aspect in understanding the pathogenesis and progression of colorectal neoplasms. Modern morphology pays particular attention to comparing endothelial markers and morphometric techniques across various stages of tumor growth. **Objective.** To study the immunohistochemical features of neoangiogenesis in the most common polyps of the distal colon through a comparative analysis of CD34 and CD31 marker expression and microvascular density calculation methods by Bosari and Weidner. **Methods.** Biopsies from 139 patients were investigated, including normal mucosa, hyperplastic polyps, and tubular adenomas with low-grade and high-grade dysplasia. Immunohistochemical detection of CD34 and CD31 markers was performed, followed by morphometric quantification of microvessel density using the Bosari and Weidner methods. **Results.** The analysis revealed close direct correlations (ranging from moderate to strong, r from 0.604 to 0.901) between the expression levels of CD34 and CD31 markers, as well as between the results obtained by different morphometric methods depending on the histological type of the polyp. A regular increase in microvessel density was observed during the transition from intact mucosa to tubular adenomas. The methods demonstrated somewhat different sensitivities regarding the transition from low-grade to high-grade dysplasia in tubular adenomas. **Conclusion.** The obtained data confirm the activation of angiogenesis even at the early stages of neoplastic transformation of the intestinal mucosa. The combined use of CD34 and CD31 markers and the integration of both microvessel density counting methods provide highly informative data for the assessment of neoangiogenesis.

Key words: angiogenesis, microvessel density, immunohistochemistry, CD34, CD31, morphometry, colon polyps, colon.

Husarova A.V. 0009-0009-3832-2500
For correspondence: ✉ ann.gusaroff@gmail.com

© The Author(s) 2026. This is an open access article under the Creative Commons CC BY 4.0 license, which allows other people to freely distribute the published work with a mandatory reference to the authors of the original work and the first publication of the work in this journal.

Citation: Husarova AV. [Immunohistochemical features of neoangiogenesis in benign polyps of the distal colon]. Morphologia. 2026;20(3):86-92. Ukrainian
doi: https://doi.org/10.26641/1997-9665.2026.3.86-92

Отримано / Received: 28.09.2026
Рецензовано / Revised: 18.10.2026
Прийнято / Accepted: 23.10.2026
Опубліковано / Published: 02.11.2026

Вступ

Колоректальний рак (КРР) залишається однією з найгостріших проблем сучасної онкології та займає одне з провідних місць у структурі онкологічної захворюваності та смертності як у всьому світі, так і в Україні. Понад 1,9 млн нових випадків КРР та близько 935 тис. смертей від нього реєструється щорічно в світі [1]. В Україні значна частка випадків КРР реєструється на пізніх стадіях, що пояснює причини високих показників смертності від цього захворювання, які перевищують загальносвітові [2].

Зазвичай розвитку інвазивної колоректальної карциноми передує формуванню доброякісного поліпа на тлі надмірної проліферації епітелію слизової оболонки товстої кишки. Згідно класифікації ВООЗ, поліпи товстої кишки поділяють на звичайні аденоми (тубулярні, тубуло-вільозні та вільозні) та зубчасті поліпи (гіперплапстичні поліпи, традиційні зубчасті аденоми та сидячі зубчасті ураження) [3]. До найпоширеніших утворень дистального відділу товстої кишки належать тубулярні аденоми та гіперпластичні поліпи [4]. Тубулярна аденома вважається передпухлинним захворюванням, оскільки може прогресувати з утворенням карциноми через Wnt/β-катеніновий сигнальний шлях. Гіперпластичні поліпи, згідно сучасних уявлень, мають мінімальні ризики малігнізації, хоча деякі дослідження вказують на їхню

можливу участь у канцерогенезі через зубчастий шлях, що характеризується CIMP-фенотипом, мутаціями в генах BRAF/KRAS та активацією МАРК-сигнального шляху [5]. Аномальна проліферація, інвазія та прогресія пухлинних клітин суттєво залежать від стану судинного русла, що забезпечує трофіку та доставку медіаторів росту [6]. Оскільки вказані вище подіїі неможливі без неоангіогенезу, його активація відбувається вже на ранніх стадіях пухлинного процесу. Тому дослідження активності неоангіогенезу у доброякісних поліпах товстої кишки може дати більш глибоке розуміння його ролі у процесі малігнізації вищезазначених утворень.

Для кількісної та якісної оцінки неоангіогенезу традиційно використовують імуногістохімічне (ІГХ) дослідження ендотеліальних маркерів з визначенням щільності мікросудинного русла у зонах найбільшої васкуляризації. Дані багатьох мета-аналізів підтверджують, що високий рівень щільності мікросудинного русла асоційований з прогресуванням процесу та зниженням виживаності пацієнтів [7, 8, 9, 10]. Серед пан-ендотеліальних маркерів найбільшого поширення набули CD31 (PECAM-1) та CD34, які дозволяють візуалізувати судинне русло в передпухлинних утвореннях. Водночас у літературі активно дискутується питання вибору та порівняльної інформативності цих маркерів, оскільки їхні паттерни експресії (зокрема, різна чутливість CD34 до стромальних елементів порівняно з високою специфічністю CD31 до ендотелію) можуть помітно впливати на кінцеві кількісні показники мікросудинної щільності [11].

Існують декілька підходів для обчислення щільності мікросудинного русла. Класичними вважаються методи Вайднера та Босарі, кожен з яких має свої переваги та недоліки. Так, метод Вайднера іноді критикують через суб'єктивність у виборі «гарячих точок» та в цілому переоцінку ангіогенезу, оскільки максимальне значення з ділянки найвищої васкуляризації навряд чи відображає ангіогенез у всій пухлині в цілому. Вважається, шо метод Босарі дає більш об'єктивну картину щодо щільності мікросудинного русла, оскільки не обмежується лише одним полем зору. Проте аналіз випадкових ділянок і підрахунок середнього значення може, у свою чергу, нівелювати гетерогенність пухлини та «змазувати» загальну картину.

Незважаючи на вивченість щільності мікросудинного русла при інвазивному раку, в сучасній літературі практично відсутні роботи, присвячені комплексній оцінці неоангіогенезу в найпоширеніших поліпах дистального відділу товстої кишки з урахуванням ступеня їх дисплазії, що ускладнює розуміння механізмів неоангіогенезу, особливо на найбільш ранніх стадіях канцерогенезу. Поєднання оцінки етапів неопластичної трансформації із паралельним застосуванням двох пан-ендотеліальних маркерів і двох класичних методів морфометрії дозволяє не лише простежити ранні зміни судинного русла, а й визначити інформативність самих методологічних підходів.

Мета

Провести порівняльну оцінку активності неоангіогенезу в найпоширеніших поліпах дистального відділу товстої кишки залежно від використаних ендотеліальних маркерів та методів кількісного підрахунку мікросудинної щільності.

Матеріали та методи

Дослідження виконано на архівному матеріалі біопсій, що надійшли до УК «Університетська клініка» протягом 2019–2022 років. Забір матеріалу виконувався з дотриманням усіх принципів біоетики, що викладені в Міжнародній етичній рекомендації щодо досліджень, пов'язаних із здоров'ям, за участю людей, розроблені Радою міжнародних організацій медичних наук (CIOMS) у співпраці з ВООЗ [12], Конвенції про права людини та біомедицину [13] та Гельсінській декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження" [14].

Проаналізовано біопсії доброякісних поліпів 124 пацієнтів та біопсії нормальної слизової оболонки (контрольна група, 15 випадків). Основну групу склали 68 пацієнтів із тубулярними аденомами (I підгрупа – 55 випадків із low-grade дисплазією, II підгрупа – 13 випадків із high-grade дисплазією), а другу групу – 56 пацієнтів із гіперпластичними поліпами. Вік пацієнтів загальної вибірки коливався від 22 до 81 року (середній вік – 57,93±1,04 року).

Серійні зрізи товщиною 4 мкм для оглядового забарвлення гематоксиліном і еозином, ШИК-реакції та імуногістохімічного (ІГХ) дослідження були виготовлені з зафіксованих в 10% забуференому парафіні та залитих у парафін зразків. ІГХ-дослідження виконували із застосуванням моноклональних антитіл до CD34 (Clone QBEnd/10, ThermoScientific, США) та CD31 (clone JC/70A, DAKO, Denmark). Після високотемпературного демаскування у трис-ЕДТА буфері (pH = 9,0) та блокування ендогенної пероксидази зрізи інкубували з первинними антитілами згідно з інструкціями виробника. Візуалізацію проводили за допомогою системи UltraVision Quanto HRP + DAB System (Thermo Scientific, США) із дофарбовуванням гематоксиліном Майєра.

Кількісну оцінку експресії CD34 та CD31 здійснювали за двома методиками при збільшенні в 200 разів: за методом Босарі (у п'яти випадкових стандартизованих полях зору) [15] та за методом Вайднера (у «гарячій точці» – в одному полі зору з найбільшою щільністю судин) [16].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері в програмі «STATISTICA 13.0» (StatSoft Inc., license

No. JPZ804I382130ARCN10-J). Обчислювали медіану (Me), нижній і верхній квартилі (Q1; Q3). Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням методів варіаційної статистики. Для порівняння кількісних показників у кількох незалежних групах застосовували непараметричний критерій Краскела-Уолліса [17] з подальшим попарним порівнянням за допомогою критерію Данна із поправкою Бонферроні [18]. Для оцінки зв'язку між досліджуваними параметрами використовували коефіцієнт рангової кореляції Спирмена. Результати вважалися статистично достовірними при рівні значущості $p < 0,05$.

Результати

Неоангіогенез у зразках нормальної слизової оболонки та поліпів дистальної товстої кишки (ДТК) спочатку був оцінений шляхом підрахунку CD34-позитивних та CD31-позитивних судин за методом Босарі. Усі досліджені поліпи визначалися низькими рівнями експресії обох маркерів, проте порівняльний аналіз показав, що у всіх досліджених зразках мікросудинна щільність при фарбуванні CD34 перевищувала аналогічні показники для CD31, що було підтверджено шляхом попарного зіставлення сполучених вибірок з використанням Т-критерію парних порівнянь Вілкоксона ($Z = 10,23$, $p < 0,001$).

Також було з'ясовано, що рівні експресії обох маркерів відрізнялися у різних групах. За допомогою критерію Краскела-Уолліса була перевірена та підтверджена гіпотеза про статистичну значущість цих відмінностей ($H = 81,29$, $p < 0,001$ для CD34; $H = 78,46$, $p < 0,001$ для CD31), що обґрунтувало доцільність проведення подальших попарних порівнянь.

Для попарного порівняння показників експресії маркерів неоангіогенезу між окремими групами було застосовано апостеріорний критерій Дана з поправкою Бонферроні на множинні порівняння. Статистично значущими вважали відмінності при скоригованому рівні $p < 0,05$. За методикою Босарі статистично значуще зростання мікросудинної щільності як для CD34, так і для CD31 було виявлено в парах: «нормальна слизова – тубулярна аденома low-grade» ($p < 0,001$), «нормальна слизова – тубулярна аденома high-grade» ($p < 0,001$), «гіперпластичний поліп – тубулярна аденома low-grade» ($p < 0,001$), «гіперпластичний поліп – тубулярна аденома high-grade» ($p < 0,001$), а також «нормальна слизова – гіперпластичний поліп» ($p = 0,026$ для CD34 та $p = 0,022$ для CD31). Водночас при порівнянні пар «тубулярна аденома low-grade – тубулярна аденома high-grade» статистично значущої різниці за методикою Босарі не було встановлено ($p = 1,000$ для обох маркерів).

Хоча відсутність статистично значущої різниці у цій парі може пояснюватися певним «плато», якого досягає неоангіогенез у поліпі на цьому етапі еволюції, але все ж викликало зацікавленність, чи не могла причина відсутності різниці полягати у методі підрахунку мікросудинної щільності. Тому на тих самих зразках було проведено підрахунок мікросудиної щільності методом Вайднера, після чого дані піддавалися аналогічному статистичному аналізу.

Так само, як і за методом Босарі, при підрахунку за методом Вайднера мікросудинна щільність при фарбуванні CD34 перевищувала аналогічні показники для CD31 ($Z = 10,23$, $p < 0,001$). За допомогою критерія Краскела-Уолліса була підтверджена статистична значущість відмінностей у рівнях експресії як CD34, так і CD31 між досліджуваними групами ($H = 93,13$, $p < 0,001$ для CD34; $H = 105,43$, $p < 0,001$ для CD31),. А після проведеного попарного порівняння аналогічним способом для маркера CD34 статистично значущу різницю було зафіксовано між усіма шістьма досліджуваними парами, включно з порівнянням «тубулярна аденома low-grade – тубулярна аденома high-grade» ($p = 0,014$). Для маркера CD31 різниця між тубулярними аденомами з різним ступенем дисплазії перебувала на межі статистичної значущості ($p = 0,052$), тоді як для решти п'яти пар відмінності були високозначущими ($p < 0,05$).

Отримані дані наведені у таблицях 1 та 2.

Таблиця 1

Показники експресії CD34 та CD31 в нормальній слизовій оболонці, гіперпластичних поліпах, тубулярних аденомах з дисплазією епітелію низького ступеня (low-grade) і високого ступеня (high-grade) дистальної товстої кишки, підраховані за методами Босарі та Вайднера

Субтипи поліпів	Медіана експресії маркерів неоангіогенезу			
	Босарі		Вайднер	
	CD34	CD31	CD34	CD31
нормальна слизова	11,00 (9,00; 13,50)	7,00 (5,50; 9,00)	15,00 (12,00; 18,00)	10,00 (8,00; 12,50)
гіперпластичні поліпи		11,10 (9,95; 13,60)	25,00 (21,00; 29,00)	16,00 (13,00; 19,00)
тубулярні аденоми	24,40 (21,40; 27,80)	17,20 (14,70; 20,40)	34,00 (29,00; 39,00)	23,00 (19,00; 27,00)
тубулярні аденоми	25,60 (21,40; 29,80)	18,20 (15,20; 20,60)	46,00 (42,00; 50,00)	33,00 (29,00; 37,00)

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників мікросудинної щільності (CD34 та CD31 за методиками Босарі та Вайднера) при апостеріорних попарних порівняннях досліджуваних груп (критерій Дана з поправкою Бонферроні)

Пара порівняння	CD34		CD31	
	Босарі	Вайднер	Босарі	Вайднер
Норма/ГП	p = 0,026	p = 0,011	p = 0,022	p = 0,033
Норма/ТА low-grade	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Норма/ТА high-grade	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
ГП/ТА low-grade	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
ГП/ТА high-grade	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
ТА low-grade /ТА high-grade	p = 1,000	p = 0,014	p = 1,000	p = 0,052

Примітки: Норма – нормальна слизова оболонка; ГП – гіперпластичні поліпи; ТА low-grade – тубулярні аденоми з низьким ступенем дисплазії; ТА high-grade – тубулярні аденоми з високим ступенем дисплазії.

Оскільки експресію обох маркерів було оцінено двома різними морфометричними методами, для глибшого аналізу мікросудинного русла ми дослідили силу кореляційних зв'язків у двох напрямках: між експресією маркерів CD34 та CD31 в межах однієї методики підрахунку та між результатами, отриманими за методами Босарі та Вайднера, для кожного маркера окремо. З цією метою було застосовано метод рангової кореляції Спірмена. Отримані дані наведено у Таблиці 3.

Таблиця 3

Результати кореляційного аналізу за Спірменом між показниками маркерів CD34, CD31 та методиками їх морфометричної оцінки (Босарі та Вайднера) залежно від гістологічного типу поліпа

Група	N	CD34/CD31		Босарі/Вайднер	
		Босарі	Вайднер	CD34	CD31
нормальна слизова	15	0,641*	0,896	0,731*	0,809
гіперпластичні поліпи	56	0,607*	0,748*	0,703*	0,891*
тубулярні аденоми low-grade	55	0,831*	0,887*	0,823*	0,901*
тубулярні аденоми high-grade	13	0,862	0,736*	0,831	0,809
Уся вибірка	139	0,731*	0,774*	0,756*	0,816*

Примітки: Наведено коефіцієнти рангової кореляції Спірмена (r).
* – кореляційні зв'язки є статистично значущими на рівні p < 0,001.

Згідно з таблицею 3, аналіз за Спірменом виявив прямий зв'язок між експресією CD34 та CD31 на всіх етапах морфогенезу, сила якого варіює від помірного до сильного залежно від методу гістоморфометрії. Зокрема, за методом Босарі в нормальній слизовій (r = 0,641) та гіперпластичних поліпах (r = 0,607) спостерігається зв'язок середньої сили, тоді як у тубулярних аденомах він сягає високих значень (r = 0,931 для low-grade та r = 0,862 для high-grade). За методом Вайднера сильний зв'язок між експресією маркерів визначається в усіх досліджуваних групах (r коливається в межах 0,736 – 0,896). Ця ж таблиця демонструє доведену узгодженість обох методів для оцінки неоангіогенезу. При їх зіставленні встановлено високу рангову кореляцію показників для обох маркерів (коефіцієнти знаходяться переважно в діапазоні 0,70 – 0,89). Це свідчить про те, що незважаючи на відмінності в абсолютних значеннях, відносний розподіл пацієнтів за рівнем васкуляризації зберігається при використанні обох методик.

Обговорення

Колоректальний рак (КРР) утримує лідируючі позиції в структурі онкологічної захворюваності та смертності у світі, що зумовлює необхідність вивчення ранніх ланок колоректального канцерогенезу та маркерів малігнізації передракових утворень [19]. У цьому контексті дослідження активності неоангіогенезу у доброякісних поліпах товстої кишки є важливим для визначення їх біологічного потенціалу.

З метою поглибленої оцінки васкуляризації в нашому дослідженні було застосовано комплексний підхід із використанням двох ендотеліальних маркерів (CD34 та CD31). Окрім цього, окрему наукову цікавість становило порівняння двох класичних морфометричних методик підрахунку (за Вайднером та за Босарі) задля визначення їхньої інформативності та чутливості до виявлення ступеня пухлинної прогресії.

Отримані дані щодо переважання експресії CD34 над CD31 у всіх групах спостереження зумовлено як біологічними відмінностями маркерів,

так і методологічними особливостями підрахунку. Так, CD31 є високоспецифічним маркером виключно ендотелію, тоді як CD34 здатний фарбувати й окремі елементи строми. Оскільки за обома методиками одиницею підрахунку вважається скупчення позитивних клітин навіть за відсутності видимого просвіту судини, захоплення стромальних клітин при фарбуванні CD34 закономірно дещо завищує кінцеві кількісні показники порівняно з CD31. При цьому аналогічні результати в обох методиках підрахунку свідчать про те, що ефект завищення показників CD34 є стійким і не залежить від обраного способу морфометрії.

Виявлене закономірне зростання мікросудинної щільності під час переходу від інтактної слизової оболонки й гіперпластичних поліпів до тубулярних аденом підтверджує активізацію неоангіогенезу вже на ранніх етапах неопластичної трансформації [20]. Водночас особливу увагу привертає відмінність між методами оцінки при порівнянні аденом із різним ступенем дисплазії. Застосування методу Босарі не виявило різниці між low-grade та high-grade тубулярними аденомами ($p = 1,000$), тоді як метод Вайднера дозволив зафіксувати статистично значущі відмінності для CD34 та тенденцію на межі значущості для CD31. Це свідчить про те, що метод Вайднера з акцентом на «гарячих точках» є більш чутливим до локального посилення васкуляризації при прогресуванні дисплазії, тоді як метод Босарі відображає загальну тенденцію, але є менш придатним для диференціації ступенів злоякісного потенціалу аденом.

Кореляційний аналіз за Спірменом підтвердив високу біологічну надійність отриманих даних. Прямий зв'язок між експресією CD34 та CD31, сила якого варіює від помірного до сильного залежно від методу підрахунку позитивних судин, свідчить про синергічність цих ендотеліальних маркерів у відображенні судинного русла на всіх етапах канцерогенезу. Водночас виявлена висока рангова кореляція між методами Босарі та Вайднера для обох маркерів доводить їх узгодженість. Це означає, що попри розбіжності в абсолютних цифрових значеннях, обидві методики однаково коректно відображають рівень васкуляризації та можуть успішно доповнювати одна одну в практичній морфології. Варто зазначити, що у групах «тубулярні аденоми high-grade» та «нормальна слизова» не всі коефіцієнти кореляції досягли заданого рівня статистичної значущості, що може бути зумовлено обмеженим об'ємом цих вибірок.

Висновки

1. У всіх групах спостереження кількісні показники за маркером CD34 статистично значуще перевищують результати для CD31 незалежно від методу підрахунку.
2. Показники мікросудинної щільності за маркерами CD34 та CD31 в тубулярних аденомах статистично значуще перевищують значення в гіперпластичних поліпах та інтактній слизовій оболонці ($p < 0,05$).
3. За методом Босарі статистично значущої різниці між тубулярними аденомами low-grade та high-grade не встановлено ($p = 1,000$), тоді як метод Вайднера демонструє відмінності для CD34 та тенденцію на межі значущості для CD31.
4. Між показниками мікросудинної щільності, отриманими за методами Босарі та Вайднера, виявлено високу рангову кореляцію ($r=0,70-0,90$), що свідчить про доведену узгодженість обох підходів.
5. Між експресією маркерів CD34 та CD31 на всіх етапах морфогенезу зафіксовано прямий зв'язок, сила якого варіює від помірного до сильного (r від 0,607 до 0,896), причому найбільших значень він досягає в тубулярних аденомах.
6. Комплексне використання імуногістохімічних маркерів CD34 та CD31 та поєднання морфометричних методик оцінки мікросудинної щільності Босарі та Вайднера підвищує надійність оцінки неоангіогенезу та дозволяє детально охарактеризувати судинне русло на різних етапах пухлинної трансформації епітелію товстої кишки.

Перспективи подальших досліджень

Перспективними напрямами подальших досліджень є вивчення інших видів поліпів товстої кишки, залучення додаткових ендотеліальних маркерів та аналіз кореляційних зв'язків із показниками проліферації й апоптозу задля глибшого розуміння механізмів малігнізації.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов’язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Інформація про фінансування

Це дослідження не отримувало спеціального гранту від жодної фінансової установи у державному, комерційному чи некомерційному секторах. Робота проведена в рамках науково-дослідної теми «Патогенез і патоморфологія ендокринних, церебро-васкулярних, пухлинних і непухлинних захворювань у пацієнтів і в експерименті» (номер державної реєстрації 0125U002639).

Літературні джерела
References

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.

2. Fedorenko ZP, Sumkina OV, et al. Rak v Ukraini, 2023-2024 [Cancer in Ukraine, 2023-2024]. Biul Natsionalnoho Kantser-Reiestru Ukrainy. 2025;(26). Available from: http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_26/index.htm.

3. Publication of WHO Classification of Tumours. 5th Edition. Vol. 1 : Digestive System Tumours. Editorial Board, 2019. 551 p. ISBN: 978-92-832-4499-8. Available from: https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/33.

4. Dornblaser D, Young S, Shaukat A. Colon polyps: updates in classification and management. Curr Opin Gastroenterol. 2024;40(1):14-20. doi: 10.1097/MOG.0000000000000988.

5. Satorres C, García-Campos M, Bustamante-Balén M. Molecular features of the serrated pathway to colorectal cancer: current knowledge and future directions. Gut Liver. 2021;15(1):31-43. doi: 10.5009/gnl19402.

6. Alsina-Sanchis E, Mülfarth R, Fischer A. Control of Tumor Progression by Angiocrine Factors. Cancers (Basel). 2021;13(11):2610. doi: 10.3390/cancers13112610.

7. Ma G, Zhang J, Jiang H, Zhang N, Zhu Y, Deng Y, Zhou Q. Microvessel density as a prognostic factor in esophageal squamous cell cancer patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2017;96(29): e7600. doi: 10.1097/MD.0000000000007600.

8. He L, Wang Q, Zhao X. Microvessel density as a prognostic factor in ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(3):869-74. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.3.869.

9. Hong WG, Ko YS, Pyo JS. Clinicopathological significance and prognostic role of microvessel density in gastric cancer: A meta-analysis. Pathol Res Pract. 2017;213(12):1459-1463. doi: 10.1016/j.prp.2017.11.001. Epub 2017 Nov 8.

10. Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, Morere JF, Benamouzig R, Breau JL, Perret GY. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature. Br J Cancer. 2006;94(12):1823-32. doi: 10.1038/sj.bjc.6603176.

11. Nuñez-Benito E, Rios-Navarro C, García-Bustos V, Sales MA, Milian L, Martín de Llano J, LLombart-Bosch A, Mata M, Ruiz-Saurí A. CD31 or CD34: which is the best marker for evaluating microvascular density in renal cell carcinoma? [abstract]. Histol Histopathol. 2019;34(1):S151. doi: 10.13140/RG.2.2.24951.98729.

12. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), World Health Organization (WHO). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Geneva: CIOMS; 2016. Available from: https://cioms.ch/publications/product/international-ethical-guidelines-for-health-related-research-involving-humans/.

13. Council of Europe. Convention for the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine (ETS No. 164). Oviedo: Council of Europe; 1997. Available from: https://www.coe.int/en/web/conventions/full-list?module=treaty-detail&treaty-num=164.

14. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. JAMA. 2013;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053.

15. Weidner N, Semple JP, Welch WR, Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis – correlation in invasive breast carcinoma. N Engl J Med. 1991;324(1):1-8. doi: 10.1056/NEJM199101033240101.

16. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silverman ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. Human Pathology. 1992;23(7):755-61. doi: 10.1016/0046-8177(92)90344-3.

17. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. J Am Stat Assoc. 1952;47(260):583-621. doi: 10.1080/01621459.1952.10483441.

18. Dunn OJ. Multiple comparisons using rank sums. Technometrics. 1964;6(3):241-52. doi: 10.1080/00401706.1964.10490181.

19. Reynolds R, Little MP, Day S, Charvat J, Blattnig S, Huff J, Patel ZS. Cancer incidence and mortality in the USA Astronaut Corps, 1959-2017. Occup Environ Med. 2021;78(12):869-75. doi: 10.1136/oemed-2020-107143.

20. Asadzadeh AH, Pezeshkian Z, Abdollahpour-Alitappeh M, Nazemalhosseini ME, Zali MR. The Role of Angiogenesis in Colorectal Polyps and Cancer: a Review. Medical Laboratory Journal. 2018;12(4): Review Article. doi: 10.29252/mlj.12.4.1.

Гусарова А.В. Імуногістохімічні особливості неоангіогенезу у доброякісних поліпах дистальної товстої кишки.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Оцінка мікросудинного русла та неоангіогенезу є критично важливим аспектом у розумінні патогенезу та прогресування новоутворень товстої кишки. Особливу увагу в сучасній морфології приділяють порівнянню ендотеліальних маркерів та морфометричних методик на різних етапах пухлинного росту. **Мета.** Вивчити імуногістохімічні особливості неоангіогенезу в найпоширеніших поліпах дистального відділу товстої кишки шляхом порівняльного аналізу експресії маркерів CD34 і CD31 та методик підрахунку мікросудинної щільності за Босарі та Вайднером. **Методи.** Досліджено біопсії 139

пацієнтів, що включали нормальну слизову оболонку, гіперпластичні поліпи, тубулярні аденоми з низьким (low-grade) та високим (high-grade) ступенем дисплазії. Було проведено імуногістохімічне дослідження експресії маркерів CD34 і CD31 з подальшим морфометричним підрахунком мікросудинної щільності за методиками Босарі та Вайднера. **Результати.** Аналіз отриманих результатів виявив тісні прямі кореляційні зв'язки (від помірних до сильних, r від 0,604 до 0,901) між показниками експресії маркерів CD34 та CD31, а також між результатами, отриманими різними методами морфометрії залежно від гістологічного типу поліпа. Виявлено закономірне зростання мікросудинної щільності під час переходу від інтактної слизової до тубулярних аденом. Методики показали дещо різну чутливість при переході від низької до високої дисплазії у тубулярних аденомах. **Підсумок.** Отримані дані підтверджують активізацію ангіогенезу вже на ранніх етапах неопластичної трансформації слизової оболонки кишківника. Комплексне застосування маркерів CD34 та CD31 та поєднання обох методик підрахунку мікросудинної щільності забезпечує високу інформативність оцінки неоангіогенезу.

Ключові слова: ангіогенез, мікросудинна щільність, імуногістохімія, CD34, CD31, морфометрія, поліпи товстої кишки, товста кишка.