

Е.О. Кіндратів

Івано-Франківський  
національний медичний  
університет

Надійшла: 24.07.2019

Прийнята: 14.09.2019

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.48-53>

УДК 616-071+616-006.03+618.14-006+578.27

## ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДИСПЛАЗІЇ ШИЙКИ МАТКИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПРОГРЕСІЇ ПАПІЛОМАВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ЖІНОК ХВОРИХ НА БЕЗПЛІДДЯ

Kindrativ E.O.  ✉ Immunomorphological features of cervical dysplasia depending on the progression of papillomavirus infection in women with infertility.

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

**ABSTRACT. Background.** With the development and improvement of modern methods of immunohistochemical examination, new possibilities for studying the molecular-biological features of cervical dysplasia (CD/CIN) emerged, opening new stages of its morphogenesis. Taking into account the demographic situation in Ukraine, and the fact that incidence rate of squamous cell intraepithelial cervical lesions and infertility have a tendency to increase, it becomes apparent the need for further investigation of CIN associated with the (HPV) infection. **Objective.** The purpose of the study was to determine the immunohistochemical features of cervical dysplasia in women with infertility, depending on the progression of papillomavirus infection. **Methods.** Specific quantitative diagnostics of real-time polymerase-chain reaction with hybridization-fluorescence detection was used to detect papillomavirus infection. Immunohistochemical studies used primary monoclonal antibodies to Ki-67, p63, VEGF, p16ink4a, estrogen (ER) and progesterone receptors (PR), E-cadherin. The results obtained during the study were subjected to statistical processing by methods of variational statistics. **Results.** Immunomorphological features of cervical dysplasia depending on the progression of papillomavirus infection have been established in women with infertility, and the reliable influence of HPV WRC loading on the level of expression of molecular-biological markers depending on the severity of cervical dysplasia has been demonstrated. **Conclusion.** Therefore, the use of Ki-67, p63, p16ink4a, VEGF, E-cadherin markers is the most optimal for the implementation of the diagnostic process and for determining the course of CIN, since the change in their expression most often corresponded to the severity of CIN.

**Key words:** cervical dysplasia, infection of papillomavirus, infertility.

### Citation:

Kindrativ EO. [Immunomorphological features of cervical dysplasia depending on the progression of papillomavirus infection in women with infertility]. Morphologia. 2019;13(3):48-53. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2019.3.48-53>

 Kindrativ E.O. 0000-0002-3894-8484

✉ Kindrativ2016@gmail.com

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

### Вступ

З розвитком та удосконаленням сучасних методів імуногістохімічного дослідження з'явилися нові можливості вивчення молекулярно-біологічних властивостей дисплазії шийки матки (ДШМ), відкриваючи нові ланки її морфогенезу [1-3]. Для визначення біологічного потенціалу ДШМ як в закордонних, так і у вітчизняних дослідженнях використовують імуногістохімічні методи з використанням моноклональних антитіл до білків-регуляторів клітинного циклу, міжклітинної адгезії,

рецепторів естрогену та прогестерону, ангиогенезу [4-7]. Однак результати оцінки експресії цих маркерів часто є суперечливими. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню ДШМ, зокрема при інфікуванні вірусом папіломи людини (ВПЛ), окремі питання залишаються предметом дискусії, а особливості її морфології у жінок з безпліддям відсутні [8, 9].

Враховуючи демографічну ситуацію в Україні, несприятливу тенденцію до збільшення частоти плоскоклітинних інтраепітеліальних

уражень шийки матки (ШМ) та безплідності, стає очевидною необхідність подальшого дослідження ДШМ, що асоційована з папіломавірусною інфекцією (ПВІ).

#### Мета

Визначення імуногістохімічних особливостей дисплазії шийки матки у жінок хворих на безпліддя в залежності від прогресії папіломавірусної інфекції.

#### Матеріали та методи

Матеріалом для морфологічного дослідження були шматочки шийки матки, отримані під час діагностичних біопсій 157 жінок з ДШМ, що асоційована з ПВІ хворих на безпліддя, з яких 62 пацієнтки з ДШМ легкого ступеня важкості; 53 пацієнтки з ДШМ помірного ступеня важкості та 42 пацієнтки з ДШМ важкого ступеня важкості.

Для виявлення папіломавірусної інфекції застосовувалась специфічна кількісна діагностика полімеразно-ланцюгової реакції з гібридизаційно-флюорисцентною детекцією в реальному часі (Real-Time PCR) з використанням набору реагентів (ПЛР – комплекту «Амли-Сенс ВПЛ ВКР скрин-титр-FL», виробництва ЦНДІ епідеміології МОЗ, Російська Федерація) для визначення ДНК ВПЛ 12 типів (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) у зішкрібі з цервікального каналу, зони трансформації та патологічних ділянок шийки матки. Кінцевий результат розраховувався автоматично у логарифмах геномних еквівалентів вірусу (Ig GE) нормалізованих на 100 тисяч ( $10^5$ ) геномів людини виділяючи три типи вірусного навантаження:  $<3$  Ig на  $10^5$  клітин, 3-5 Ig на  $10^5$  клітин та  $>5$  Ig GE на  $10^5$ .

Імуногістохімічне дослідження проводили на парафінових зрізах тканини шийки матки за загальноприйнятим методом. Використовували первинні моноклональні антитіла до Ki-67 (клон MIB-1, Dako), p63 (клон 4A4, Dako), VEGF (клон VG1, Dako), p16<sup>ink4a</sup> (kit для гістологічних препаратів, № K5334), естрогенових (ER) (клон 6F11, Novocastra) та прогестеронових рецепторів (PR) (клон 1A6, Novocastra), Е-кадгерину (клон EP700Y, LabVision). з використанням системи візуалізації останнього покоління UltraVision LP (Lab Vision), хромогену (DAB (Lab Vision)). Для диференціювання структур тканин зрізи додатково забарвлювали гематоксиліном Майєра протягом 1-3 хвилин. Клітини з позитивною експресією вивчали у 4-6 випадкових полях зору мікроскопа. Після підрахунку 300 гістологічно ідентифікованих клітин обчислювали показники експресії за результатами всіх вивчених ділянок, враховуючи реакції у нормальних, а також диспластичних клітинах епітеліального шару. Експресія рецепторів стероїдних гормонів, VEGF оцінювалась також у стромальному компоненті.

При оцінці забарвлення позитивна

імуногістохімічна реакція з антитілами до Ki-67, p63, ER, PR проявлялася коричневим забарвленням ядер клітин різного ступеня інтенсивності. Найбільш поширеною формою позитивної реакції на p16<sup>ink4a</sup> та VEGF було коричневе одночасне забарвлення ядер і цитоплазми, так звана змішана позитивна реакція (Dabbs D.J., 2013). Ступінь інтенсивності визначали за загальноприйнятою шкалою: 0 – відсутність експресії; + – слабка експресія; ++ – помірна експресія; +++ – інтенсивна експресія.

Рівень експресії Ki-67 оцінювали за поширеністю в епітеліальному пласті: низький – позитивно забарвлені клітини займають  $<1/3$  епітеліального пласта; середній –  $1/3-2/3$  епітеліального пласта та високий –  $>2/3$  епітеліального пласта.

Проліферативну активність Ki-67 оцінювали в залежності від кількості клітин з міченими ядрами до загального числа клітин епітелію і від поширеності клітин з інтрануклеарною експресією по шарах ектоцервікса. Проліферативна активність розцінювалась як висока при фарбуванні більше 50% клітин, низька – при фарбуванні менше 10%, значення 10-50% розглядалось як проміжна зона.

Експресію VEGF оцінювали і в стромальному компоненті. При оцінці імуногістохімічного забарвлення з VEGF використовували напівкількісний метод з 4 категоріями: 0 – негативна реакція (еквівалентно нормальному епітелію), 1 – слабе забарвлення (позитивно забарвлені окремі клітини, або розповсюджена на весь епітелій, але слабо-виражена експресія); 2 – помірно виражене забарвлення (більша кількість позитивно-забарвлених клітин); 3 – інтенсивне забарвлення (практично всі клітини епітелію).

Для оцінки рівня експресії p16<sup>ink4a</sup> використовували наступну шкалу: негативна реакція – до 5% позитивно забарвлених клітин, фокальна/розкидана – до 80% клітин з позитивним забарвленням, дифузна – більше 80% клітин з позитивною імуногістохімічною міткою.

Для оцінки експресії стероїдних рецепторів використовували наступну шкалу: негативна реакція – 0-10% позитивно забарвлених клітин; позитивна реакція – більше 10% позитивно забарвлених клітин [4].

Індекси проліферації (ІП), p63 обчислювали як відсоток клітин з позитивною ядерною реакцією незалежно від інтенсивності забарвлення, до загальної кількості клітин в середньому за результатами всіх вивчених ділянок. Для оцінки рівня експресії p63, використовували наступний діапазон: низький рівень – менше 30% клітин з позитивною ядерною реакцією; помірний – 30-75% позитивно забарвлених клітин; високий рівень – більше 75% клітин з позитивною ядерною міткою [4].

При оцінці імуногістохімічної реакції з Е-кадгерином специфічним вважалося мембранне та субмембранне забарвлення. Використовуючи алгоритм Tanaka N. et al., 2003, забарвлення вважалося «типовим», якщо реакція була однорідною та за інтенсивністю однаковою з тією, що показав нормальний БПНЕ. Коли реакція була негативною, слабкою або неоднорідною, забарвлення вважалося «нетиповим» і трактувалося як втрачання міжклітинної адгезії. Для «типової» моделі рівномірного мембранного/субмембранного забарвлення рівні реакції були розбиті на дві категорії:  $\geq 75\%$  і  $< 75\%$  забарвлених клітин, що відповідно було оцінено як збережена або втрачена міжклітинна адгезія.

Морфологічне дослідження проведено на мікроскопі AxioScop 40 (Zeiss) при різних збільшеннях (окуляр 10, об'єктив 10-20-40).

Отримані результати в ході виконання дослідження піддавали статистичній обробці методами варіаційної статистики (середнє арифметичне, стандартна похибка, середньоквадратичне відхилення, довірчий інтервал). Вірогідність відмінностей між порівнювальними групами визначали за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Статистичну перевірку гіпотез для визначення відмінностей між непараметричними ознаками проводили із використанням  $\chi^2$ -критерію та z-критерію. Кореляційний аналіз проводили на основі визначення параметричного коефіцієнта кореляції. Достовірність кореляційного зв'язку оцінювали за критерієм Стьюдента. Статистично вірогідними вважали результати з  $p < 0,05$ . Ведення банку даних дослідження, базові розрахунки похідних показників, частотну характеристику ознак, побудову діаграм проводили за допомогою програмного забезпечення Microsoft Access, Microsoft Excel 2010 (ліцензія № 01631-551-3027986-27852).

#### Результати та їх обговорення

В міру зростання важкості ДШМ, що асоційована з ПВІ встановлено достовірне збільшення ядерної експресії епітелієм ектоцервіксу універсального маркеру проліферації Ki-67 ( $r=0,70$ ,  $p < 0,05$ ) (рис.1). Встановлена пряма висока кореляційна залежність між рівнями експресії маркеру та ступенем важкості ДШМ ( $r=0,96$ ,  $p < 0,05$ ).

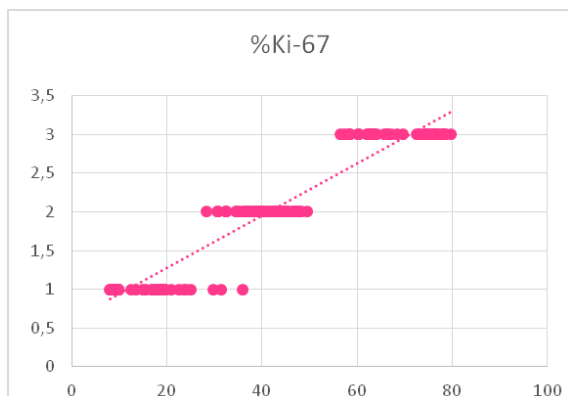


Рис. 1. Рівень експресії Ki-67 в БПНЕ шийки матки при ДШМ, що асоційована з ПВІ у жінок хворих на безпліддя в залежності від ступеня важкості.

Аналіз рівня експресії Ki-67 щодо вірусного навантаження показав, що незалежно від ступеня важкості високий рівень експресії відмічається при будь-якому вірусному навантаженні, зокрема звертають увагу випадки ДШМ легкого та помірному ступенів у визнано клінічно не значимим вірусним навантаженням ( $< 3$  копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup>). Доведена залежність експресії Ki-67 від вірусного навантаження ВПЛ високого канцерогенного ризику при ДШМ легкого та помірному ступеня ( $\chi^2=9,48$ ,  $p=0,029$ ).

При різних формах безпліддя в міру прогресування ДШМ відбувається зростання експресії p63. При цьому встановлена висока пряма кореляційна залежність:  $r=0,94$ ,  $p < 0,05$  (рис. 2).

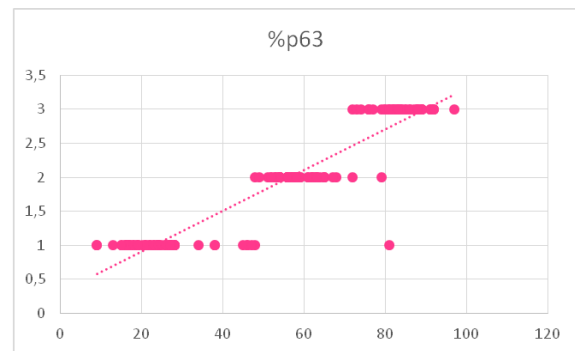


Рис. 2. Рівень експресії p63 БПНЕ шийки матки при ДШМ, що асоційована з ПВІ у жінок хворих на безпліддя в залежності від ступеня важкості.

Зіставляючи показники рівня експресії з вірусним навантаженням відмічається високий рівень експресії p63 при помірній дисплазії та найвищим значення вірусного навантаження. При ДШМ важкого ступеня даний рівень експресії p63 має місце при всіх варіантах вірусної прогресії. Достовірний вплив навантаження ВПЛ ВКР на рівень експресії p63 встановлений при ДШМ легкого ступеня ( $\chi^2=9,48$ ,  $p=0,00004$ ).

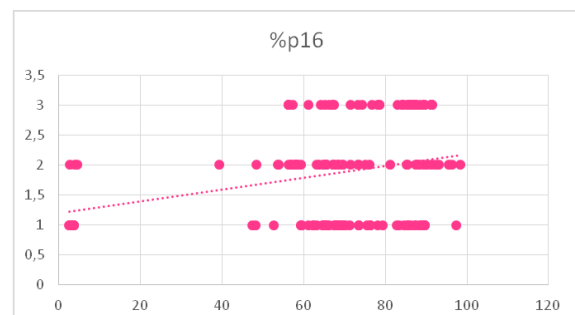


Рис. 3. Рівень експресії p16<sup>ink4a</sup> БПНЕ при ДШМ, що асоційована з ПВІ у жінок хворих на безпліддя в залежності від ступеня важкості.

В залежності від вірусного навантаження відмічаються певні особливості експресії p16<sup>ink4a</sup>. У 100,0% випадків негативна експресія при легкому та помірному ступені ДШМ відмічається у жінок, в яких ідентифіковані ВПЛ ВКР з вірусним навантаженням <3 копій Ig ВПЛ/10<sup>5</sup> клітин. Фокальний та дифузний тип експресії відмічається при всіх показниках вірусної прогресії, найвищі значення відмічаються при вірусному навантаженні 3-5 та >5. Статистично доведена залежність експресії p16<sup>ink4a</sup> від вірусного навантаження ВПЛ високого канцеро-

генного ризику при ДШМ легкого та помірному ступеня ( $\chi^2=9,48$ ,  $p<0,05$ ) та важкого ступеня ( $\chi^2=5,99$ ,  $p=0,0005$ ).

Дослідження особливостей експресії стероїдних гормонів при ДШМ у жінок хворих на безпліддя встановило перерозподіл експресії стероїдних рецепторів, так ER характеризується зниженням епітеліальної та появою стромальної позитивної реакції. Натомість експресія PR відрізняється появою позитивної епітеліальної експресії, при вираженій реакції у стромі шийки матки (рис. 4). Негативна експресія ER та PR відмічається найчастіше у пацієток з високим значенням вірусної прогресії незалежно від ступеня важкості дисплазії шийки матки.

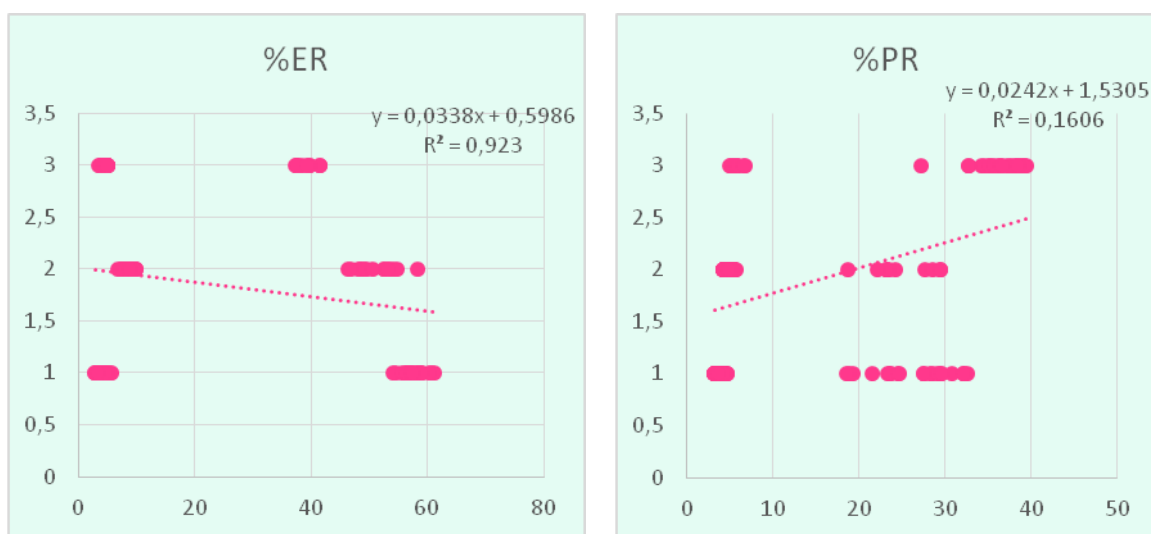


Рис. 4. Рівень експресії стероїдних гормонів БПНЕ при ДШМ, що асоційована з ПВІ у жінок хворих на безпліддя в залежності від ступеня важкості.

При ДШМ відмічається позитивна експресія фактору росту ендотелію судин СО ШМ ( $r=0,69$ ,  $p<0,05$ ). При зростанні ступеня ДШМ спостерігається зростання інтенсивності імунгістохімічної реакції VEGF. При безплідді у 100% випадків ДШМ важкого ступеня встановлена помірна та виражена експресія фактору росту ендотелію судин (VEGF). Для легкого та помірному ступеня ДШМ характерними є негативний, слабо-виражений або помірний варіанти імунгістохімічної реакції VEGF (рис. 5).

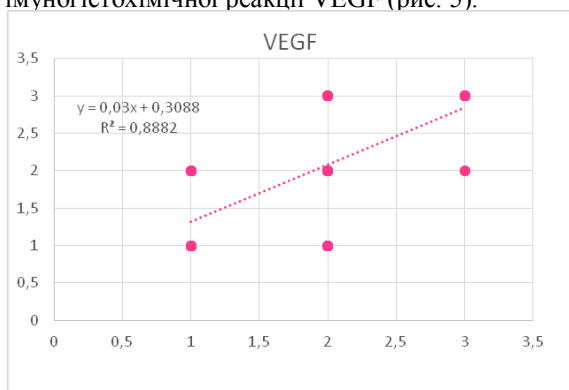


Рис. 5. Рівень експресії VEGF БПНЕ при ДШМ, що асоційована з ПВІ у жінок хворих на безпліддя в залежності від ступеня важкості.

Рівень інтенсивності експресії VEGF був вищим у тих пацієток, в яких, встановлений показник вірусного навантаження ВПЛ ВКР >5Ig ВПЛ/10<sup>5</sup>. Статистично доведена залежність експресії VEGF від вірусного навантаження ВПЛ високого канцерогенного ризику при ДШМ легкого та важкого ступеня, відповідно  $\chi^2=12,59$ ,  $p=0,014$  та  $\chi^2=5,99$ ,  $p=0,0126$ .

У жінок з безпліддям при ДШМ відмічається зниження аж до повної втрати експресії глікопротеїну мембранної адгезії Е-кадгерину (рис. 6).

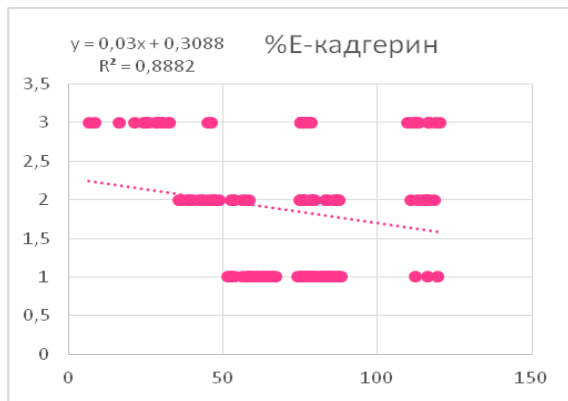


Рис. 6. Рівень експресії Е-кадгерину БПНЕ при ДШМ, що асоційована з ПВІ у жінок хворих на безпліддя в залежності від ступеня важкості.

Зменшення рівня експресії Е-кадгерину спостерігається при всіх варіантах вірусної прогресії. Змішаний тип реакції встановлений з вірусним навантаженням від 3 і вище. Доведений достовірний вплив вірусного навантаження на рівень експресії Е-кадгерину при всіх ступенях важкості ДШМ ( $\chi^2=9,48$ ,  $p<0,05$ ).

#### Висновки

Таким чином, у жінок хворих на безпліддя встановлені імуноморфологічні особливості дисплазії шийки матки в залежності від прогресії папіломавірусної інфекції та доведений достовірний вплив навантаження ВПЛ ВКР на рівень експресії молекулярно-біологічних

маркерів в залежності від ступеня важкості дисплазії шийки матки. Тому для здійснення діагностичного процесу і визначення перебігу ДШМ найбільш оптимальними є застосування маркерів Ki-67, p63, p16<sup>ink4a</sup>, VEGF, Е-кадгерину, оскільки зміна їх експресії найчастіше відповідала ступеню важкості ДШМ.

**Перспективи подальших розробок** полягають у визначенні впливу попередніх хірургічних методів лікування цервікальної патології на прогресію як папіломавірусної інфекції, так і на прогресію дисплазії шийки матки у жінок хворих на безпліддя.

#### Інформація про конфлікт інтересів

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

#### Джерела фінансування

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

#### Літературні джерела References

1. Koskima H, Kurvinen K, Costa S, Syrjänen K, Syrjänen S. [Molecular markers implicating early malignant events in cervical carcinogenesis]. *Cancer Epid Biomarker Prev.* 2010;19(8):2003-2012. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0781.
2. Ramakrishnan S, Patricia S, Mathan G. [Overview of high-risk HPV's 16 and 18 infected cervical cancer: pathogenesis to prevention]. *Biomed Pharmacother.* 2015;70:103-110. doi: 10.1016/j.biopha.2014.12.041.
3. Wentzensen NN, Silver, Michelle I. [Biomarkers for Cervical Cancer Prevention Programs]. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2016;20(3):191-194. doi: 10.1097/LGT.0000000000000300.
4. Dorokhova OV. [Expression of Ki67, p16INK4A and p53 as an indicator of oncogenic transformation and probable progression of cervical intraepithelial neoplasia]. *Morphologia.* 2007;1(1):45-55. Ukrainian.
5. Tumansky VA, Pirogov ZA. [Features of immunohistochemical expression of Ki-67, p16INK4a, HPV16 in cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer]. *Pathology.* 2017;14,2(40):202-208. Russian.
6. Zadorozhna TD, Vovk IB, Kolyuta AO, Pustovalova OI, Uvarova EV. [Prognostic value of p16INK4a protein expression in cervical intraepithelial neoplasia against inflammatory diseases of the cervix]. *Health of woman.* 2011;6:131-135. Ukrainian.
7. Zahartseva LM, Pekur EA. [Frequency of p16INK4a protein expression and presence of human papillomavirus in cervical dysplasia]. *Oncology.* 2013;15(1):9-13. Russian.
8. Bachir BG, Jarvi K. [Infectious, inflammatory, and immunologic conditions resulting in male infertility]. *Urologic Clinics of North America.* 2014;41(1):67-81.
9. Yuzko OM, Yuzko TA. [The use of assisted reproductive technologies in the treatment of infertility in Ukraine]. *Female doctor.* 2010;2(28):30-34. Ukrainian.

**Кіндратів Е.О. Імуноморфологічні особливості дисплазії шийки матки в залежності від прогресії папіломавірусної інфекції у жінок хворих на безпліддя.**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** З розвитком та удосконаленням сучасних методів імуногістохімічного дослідження з'явилися нові можливості вивчення молекулярно-біологічних властивостей дисплазії шийки матки (ДШМ), відкриваючи нові ланки її морфогенезу. Враховуючи демографічну ситуацію в Україні, несприятливу тенденцію до збільшення частоти плоскоклітинних інтраепітеліальних уражень шийки матки (ШМ) та безплідності, стає очевидною необхідність подальшого дослідження ДШМ, що асоційована з папіломавірусною інфекцією (ПВІ). **Мета** дослідження полягала у визначенні імуногістохімічних особливостей дисплазії шийки матки у жінок хворих на безпліддя в залежності від прогресії папіломавірусної інфекції. **Методи.** Для виявлення папіломавірусної інфекції застосовувалась специфічна кількісна діагностика полімеразно-ланцюгової реакції з гібридизаційно-флюорисцентною детекцією в реальному часі. При імуногістохімічному дослідженні використовували первинні моноклональні антитіла до Ki-67, p63, VEGF, p16<sup>ink4a</sup>, естрогенових (ER) та прогестеронових рецепторів (PR), Е-кадгерину. Отримані результати в ході виконання дослідження піддавали статистичній обробці методами варіаційної статистики. **Результати.** У жінок хворих на безпліддя встановлені імуноморфологічні особливості дисплазії шийки матки в залежності від прогресії папіломавірусної інфекції та доведений достовірний вплив навантаження ВПЛ ВКР на рівень експресії молекулярно-біологічних маркерів в залежності від ступеня важкості дисплазії шийки матки. **Висновки.** Тому для здійснення діагностичного процесу і визначення перебігу ДШМ найбільш оптимальним є застосування маркерів Ki-67, p63, p16<sup>ink4a</sup>, VEGF, Е-кадгерину, оскільки зміна їх експресії найчастіше відповідала ступеню важкості ДШМ.

**Ключові слова:** дисплазія шийки матки, папіломавірусна інфекція, безпліддя.

**Кіндратив Э.А. Иммуноморфологические особенности дисплазии шейки матки в зависимости от прогрессии папилломавирусной инфекции у женщин при бесплодии.**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** С развитием и совершенствованием современных методов иммуногистохимического исследования появились новые возможности изучения молекулярно-биологических свойств дисплазии шейки матки (ДШМ), открывая новые звенья ее морфогенеза. Учитывая демографическую ситуацию в Украине, неблагоприятную тенденцию к увеличению частоты плоскоклеточных интраэпителиальными поражений шейки матки (ШМ) и бесплодия, становится очевидной необходимость дальнейшего исследования ДШМ, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией (ПВИ). **Цель** исследования заключалась в определении иммуногистохимических особенностей ДШМ у женщин больных бесплодием в зависимости от прогрессии ПВИ. **Методы.** Для выявления ПВИ применялась специфическая количественная диагностика полимеразной цепной реакции с гибридационного-флюорисцентный детекцией в реальном времени. При иммуногистохимическом исследовании использовали первичные моноклональные антитела к Ki-67, p63, VEGF, p16<sup>ink4a</sup>, эстрогеновых (ER) и прогестероновых рецепторов (PR), Е-кадгерину. Полученные результаты в ходе выполнения исследования подвергали статистической обработке методами вариационной статистики. **Результаты.** У женщин больных бесплодием установлены иммуноморфологические особенности ДШМ в зависимости от прогрессии ПВИ и доведено достоверное влияние нагрузки вирусом папилломы человека высокого канцерогенного риска на уровень экспрессии молекулярно-биологических маркеров в зависимости от степени тяжести ДШМ. **Выводы.** Поэтому для осуществления диагностического процесса и определения течения ДШМ наиболее оптимальным есть применение маркеров Ki-67, p63, p16<sup>ink4a</sup>, VEGF, Е-кадгерину, поскольку изменение их экспрессии чаще всего отвечала степени тяжести ДШМ.

**Ключевые слова:** дисплазия шейки матки, папилломавирусная инфекция, бесплодие.