



## ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანი გარსის პროლიფერაციური აქტივობის თავისებურებანი სიმსივნისწინარე და სიმსივნური პათოლოგიების დროს გამოვლენილი AgNOR ტექნოლოგიით

თამარ ყველიაშვილი<sup>1</sup>; გიორგი. დიდავა<sup>2</sup>; შოთა კეკულაძე<sup>3</sup>, ნინო თევზაძე<sup>4</sup>; გიორგი ბურკაძე<sup>5</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; <sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი, <sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის Phd სტუდენტი; ექიმი პათოლოგანატომი; <sup>4</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის ასოცირებული პროფესორი, <sup>5</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პროფესორი, მოლეკულური პათოლოგიის დეპარტამენტის ხელმძღვანელი <https://orcid.org/0000-0002-5028-4537>;

### აბსტრაქტი

ნაღვლის ბუშტის კარცინომა წარმოადგენს ბილიარული ტრაქტის ყველაზე ხშირ სიმსივნეს. ნაღვლის ბუშტის კარცინომა დასაწყის ეტაპზე უსიმპტომოდ მიმდინარეობს რაც ართულებს მის გამოვლენას და მკურნალობას. ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების ერთ-ერთ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს ნაღველკენჭოვანი დაავადება, რომელიც თავის მხრივ იწვევს ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებას. ქრონიკული ანთებითი პროცესი კი განპირობებულია უჯრედთა სიკვდილისა და ეპითელიუმის რეპარაციის უწყვეტი ციკლით. ნაღველკენჭოვან დაავადებასა და ნაღვლის ბუშტის კარცინომას შორის კავშირი დადგენილია მრავალი კოჰორტული კვლევით. კერძოდ ნაჩვენებია, რომ ნაღველკენჭოვანი დაავადების მქონე პაციენტები ხასიათდებიან ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების 21%-დან 57%-მდე უფრო მაღალი სიხშირით, ვიდრე ნაღველკენჭოვანი დაავადების არმქონე პირები. ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა გამოგვევლინა პროლიფერაციული აქტივობის თავისებურებები სხვადასხვა ნაღვლის ბუშტის ნოზოლოგიებში ქრონიკული ქოლესისტიტის არსებობისას და ასევე მის გარეშე AGNOR-ის დამატებითი შეღებვის ტექნოლოგიის გამოყენებით.

**საკვანძო სიტყვები:** ნაღვლის ბუშტი; ნაღვლის ბუშტის კარცინომა; პროლიფერაციული აქტივობა; პროგნოზული მარკერები; AGNOR;

## შესავალი

ნაღვლის ბუშტის კარცინომა წარმოადგენს ბილიარული ტრაქტის ყველაზე ხშირ სიმსივნეს. იგი შედარებით იშვიათად გვხვდება დასავლეთის ქვეყნებში. თუმცა, ფართოდაა გავრცელებული დედამიწის სხვადასხვა რეგიონებში, განსაკუთრებით კი განვითარებად ქვეყნებში. მსოფლიოს მასშტაბით 100 000 მოსახლეზე ნაღვლის ბუშტის კარცინომის ინციდენტობა შეადგენს 2,3%-ს. ნაღვლის ბუშტის კარცინომა დასაწყის ეტაპზე უსიმპტომოდ მიმდინარეობს რაც ართულებს მის გამოვლენას და მკურნალობას.(1)

ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების ერთ-ერთ რისკ ფაქტორს წარმოადგენს ნაღველკენჭოვანი დაავადება, რომელიც თავის მხრივ იწვევს ქრონიკული ანთებითი პროცესის განვითარებას.(2) ქრონიკული ანთებითი პროცესი კი განპირობებულია უჯრედთა სიკვდილისა და ეპითელიუმის რეპარაციის უწყვეტი ციკლით.(3) ნაღველკენჭოვანი დაავადებასა და ნაღვლის ბუშტის კარცინომას შორის კავშირი დადგენილია მრავალი კოჰორტული კვლევით.(4) კერძოდ ნაჩვენებია, რომ ნაღველკენჭოვანი დაავადების მქონე პაციენტები ხასიათდებიან ნაღვლის ბუშტის კარცინომის განვითარების 21%-დან 57%-მდე უფრო მაღალი სიხშირით, ვიდრე ნაღველკენჭოვანი დაავადების არმქონე პირები.

ნაღვლის ბუშტის ინვაზიური კარცინომის 80%-ზე მეტი ვითარდება კარცინომა In situ-სა და დისპლაზიის კერებში. მეტაპლაზია, დისპლაზია და კარცინომა In situ სიმსივნის მიმდებარე ლორწოვანში გვხვდება შემდეგი თანაფარდობით 66%, 81.3%, 69%. როგორც ჩანს, ნაღვლის ბუშტის კარცინომის პათოგენეზის ერთ-ერთი გზაა დაზიანების პროგრესია დისპლაზიიდან კარცინომამდე.(5)

სხვადასხვა კვლევებით ასევე ნაჩვენებია Ki67-ის გაზრდილი ექსპრესიის ასოციაცია ნაღვლის ბუშტის კარცინომასთან. Ki67 წარმოადგენს უჯრედის პროლიფერაციულ მარკერს, რომელიც ექსპრესირებს უჯრედის ციკლის ყველა ფაზაში G0 ფაზის გარდა.(6) ნაჩვენებია, რომ Ki67 პოზიტიურობა აღინიშნება ნაღვლის ბუშტის კარცინომების 88,64%-ში და მისი ექსპრესია მნიშვნელოვნად იზრდება დაზიანების ავთვისებიანობის ხარისხის ზრდასთან ერთად. უჯრედის პროლიფერაციული აქტივობის მატება დისპლაზიის ადრეულ ეტაპზე, შესაძლებელია წარმოადგენდეს დისპლაზიის კარცინომად პროგრესიის რისკ ფაქტორს. თუმცა, ამ მოსაზრების დასამტკიცებლად საჭიროა დამატებითი კვლევების ჩატარება ნაღვლის ბუშტის ანთებითი დაზიანებების დროს, ნაღვლის ბუშტის ეპითელიუმის პროლიფერაციული ინდექსის ცვლილებებს შესასწავლად.

დადგენილია, რომ არსებობს ძლიერი კორელაცია პროლიფერაციულ აქტივობასა და პროლიფერაციული პოტენციალი სხვადასხვა მარკერებზე ჯერ კიდევ აქტუალურია და ყოველწიურად იზრდება. მოწოდებულია პროლიფერაციის შეფასების სხვადასხვა საშუალებები როგორცაა თიმიდინის მარკირების/მონიშვნის ინდექსი (thymidin labeling index), გამდინარე ციტომეტრი (flow cytometry) იმუნოჰისტოქიმიური ანტისხეული Ki-67 ასევე AgNOR შეღებვა და პროლიფერაციული უჯრედის გამოვლენა.(7-9)

AgNOR-ის შეღებვის ტექნიკა ეკონომიური, სწრაფი, და მარტივი შესასრულებელია. ის შეიძლება შესრულდეს პარაფინში ჩაყალიბებულ ანათლებზე. ნაკლოვანებები მოიცავს

შრომატევადი და დამლელი წერტილების დათვლის მეთოდს, რომელიც ხშირად ასოცირდება დამკვირვებლებს შორის განსხვავებულ შედეგებთან, არასტანდარტიზებული შეფასების კრიტერიუმების არარსებობის გამო. გარკვეული ტიპის კვლევებით გამოვლენილია მისი ეფექტურობა, როგორც დამხმარე საშუალება საშვილოსნოს ყელის ბრტყელ ეპითელიუმის დისპლაზიების დიფერენცირებაში ასევე სხვადასხვა ორგანოთა სისტემის კეთილთვისებიანი თუ ავთვისებიანი პროცესების დიფერენცირებაში.(8,10,11).

AgNOR/The Nucleolar Organiser Regions - ბირთვული მორგანიზაციული რეგიონები და არის დნმ-ის მარყუჟები, რომლებიც პროცირდება მიტოზის ინტერფაზური ბირთვების ბირთვაკებში. AgNORs არის ქრომოსომული სეგმენტები, რომლებიც აკოდირებენ რიბოსომურ რიბონუკლეინის მჟავას, განლაგებულია ხუთ აკროცენტრულ ქრომოსომაზე რიცხობრივად 13, 14, 15, 21 და 22. ეს ნუკლეოლარული რეგიონები ასოცირდება მჟავე არაჰისტონის პროტეინებთან, რომლებიც არგინოფილურია. ბირთვული ორგანიზატორული რეგიონები (AgNORs) განლაგებულია უჯრედის ბირთვში. AgNOR ტექნიკით იღებება ცილები შერჩევითად ვერცხლის კოლოიდური ტექნიკით. AgNOR ლაქა შეიძლება ვიზუალურად იყოს შავი წერტილის სახით ოპტიკური მიკროსკოპის ქვეშ. AgNOR-ის გაზრდილი რაოდენობა დაკავშირებულია უჯრედების გაზრდილ პროლიფერაციასთან. (12–14)

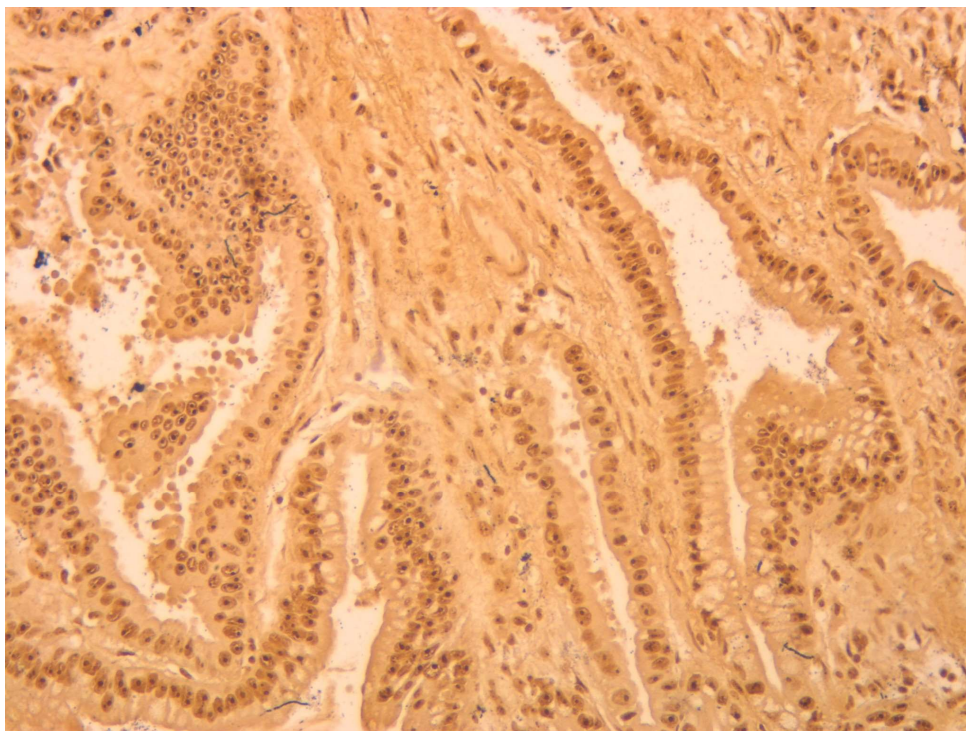
## მასალა და მეთოდები

ჩვენი კვლევის ფარგლებში განხორციელებულ იქნა კოჰორტული რეტროგრადული კვლევა, რისთვისაც გამოყენებული იყო თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სასწავლო-სამეცნიერო და დიაგნოსტიკური ლაბორატორიის 2019-2022 წლების საარქივო მასალა. კვლევა მოიცავდა ჯამში **90 შემთხვევას**:

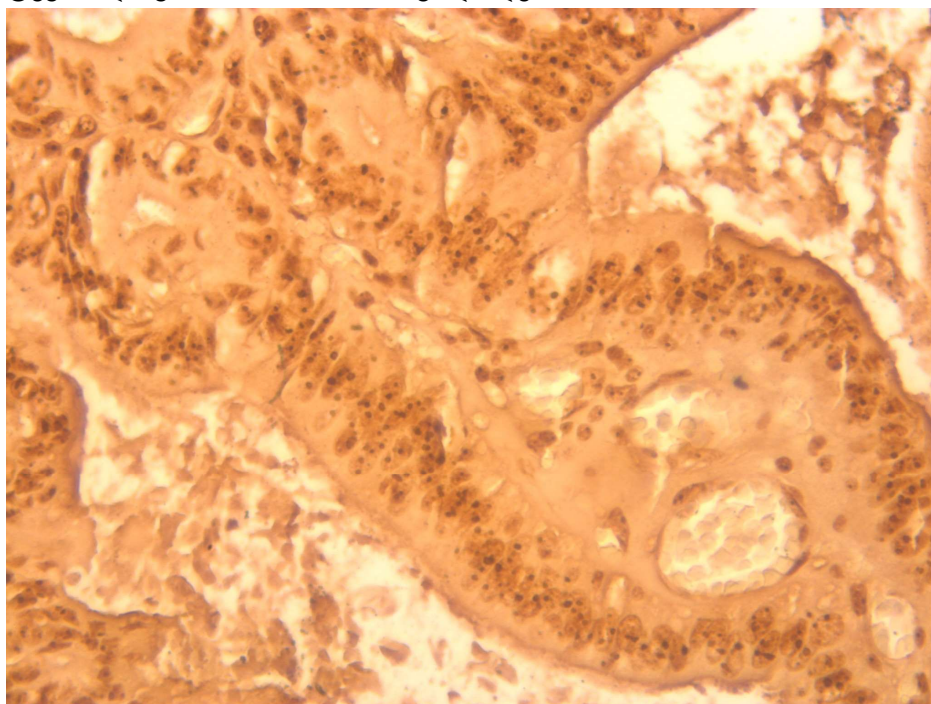
- ქრონიკული ქოლეცისტიტი (10 შემთხვევა),
- ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზია (15 შემთხვევა):
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობით (10 შემთხვევა)
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის გარეშე (14 შემთხვევა)
- ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანი გარსის დაბალი ხარისხის დისპლაზია (15 შემთხვევა):
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობით (11 შემთხვევა)
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის გარეშე (9 შემთხვევა)
- ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანი გარსის მაღალი ხარისხის დისპლაზია (15 შემთხვევა):
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობით (12 შემთხვევა)
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის გარეშე (9 შემთხვევა)
- ნაღვლის ბუშტის ადენოკარცინომა (10 შემთხვევა):
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობით (8 შემთხვევა)
  - ქრონიკული ქოლეცისტიტის გარეშე (7 შემთხვევა)

შედგების ინტერპერაცია განხორციელდა ორი დამოუკიდებელი პათოლოგ-ანატომის მიერ (შ.კ; გ.ბ). ანათლები დამატებით შეიღება AgNOR-ის ტექნოლოგიით (შესაბამისი პროტოკოლის მიხედვით).

ჰისტოპათოლოგიური და ჰისტოქიმიური პრეპარატების ციფრული გამოსახულება გადატანილი იქნა პათოლოგიის რაოდენობრივი შეფასების ციფრულ პროგრამა QuPath V0.4.3-ში.



**სურათი 1:** ნაღლის ბუშტის ლორწოვანის დაბალი ხარისხის დისპლაზია შეღების ტექნოლოგია AGNOR 200 X გადიდება;



**სურათი 2:** ნადვლის ბუშტის ლორწოვანის ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზია შეღებვის ტექნოლოგია AGNOR 200 X გადიდება;

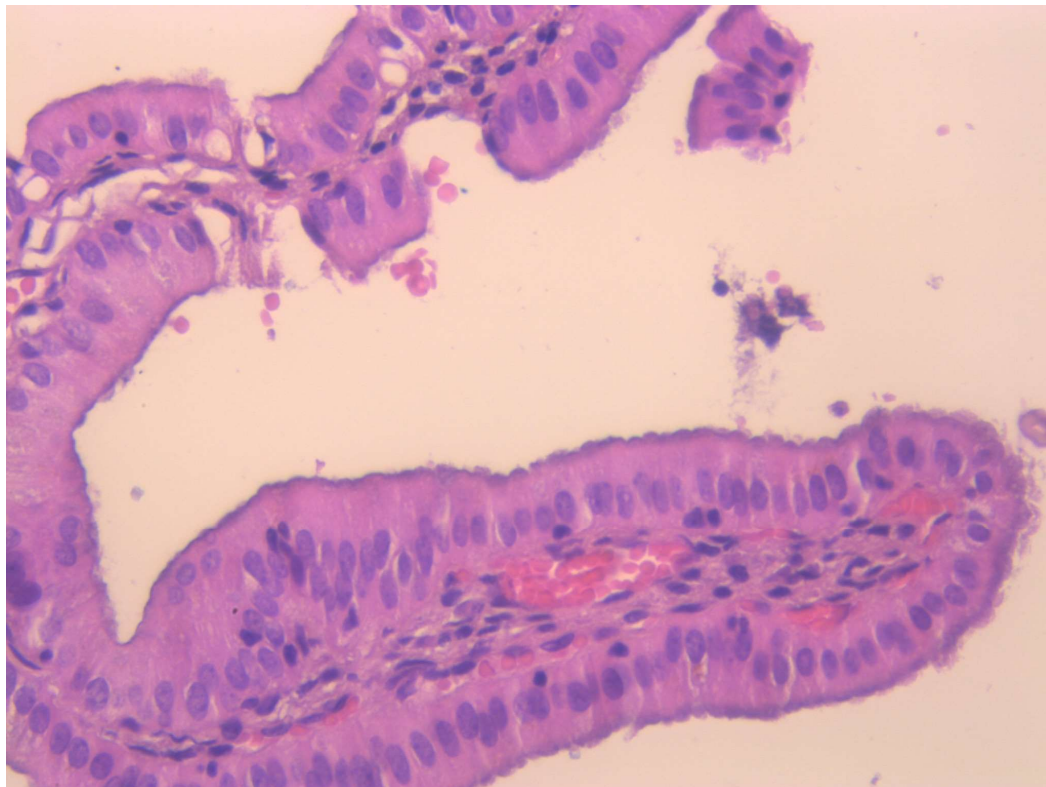
**კვლევის შედეგები**

დიაგნოზი	თანმხლები პათოლოგია	Mean	საშუალო	სტანდარტული გადახრა
ქრონიკული ქოლეცისტიტი	არა	1,4	1,3	0,13
ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზია	ქრონიკული ქოლეცისტიტი	1,4	1,3	0,07
ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზია	არა	1,8	1,7	0,13
ლორწოვანის დაბალი ხარისხის დისპლაზია	ქრონიკული ქოლეცისტიტი	2,2	2,3	0,24
ლორწოვანის დაბალი ხარისხის დისპლაზია	არა	1,9	1,9	0,05
ლორწოვანის მაღალი ხარისხის დისპლაზია	ქრონიკული ქოლეცისტიტი	2,8	2,8	0,09
ლორწოვანის მაღალი ხარისხის დისპლაზია	არა	2,6	2,6	0,16
ადენოკარცინომა	ქრონიკული ქოლეცისტიტი	2,9	2,8	0,07
ადენოკარცინომა	არა	2,8	2,77	0,04

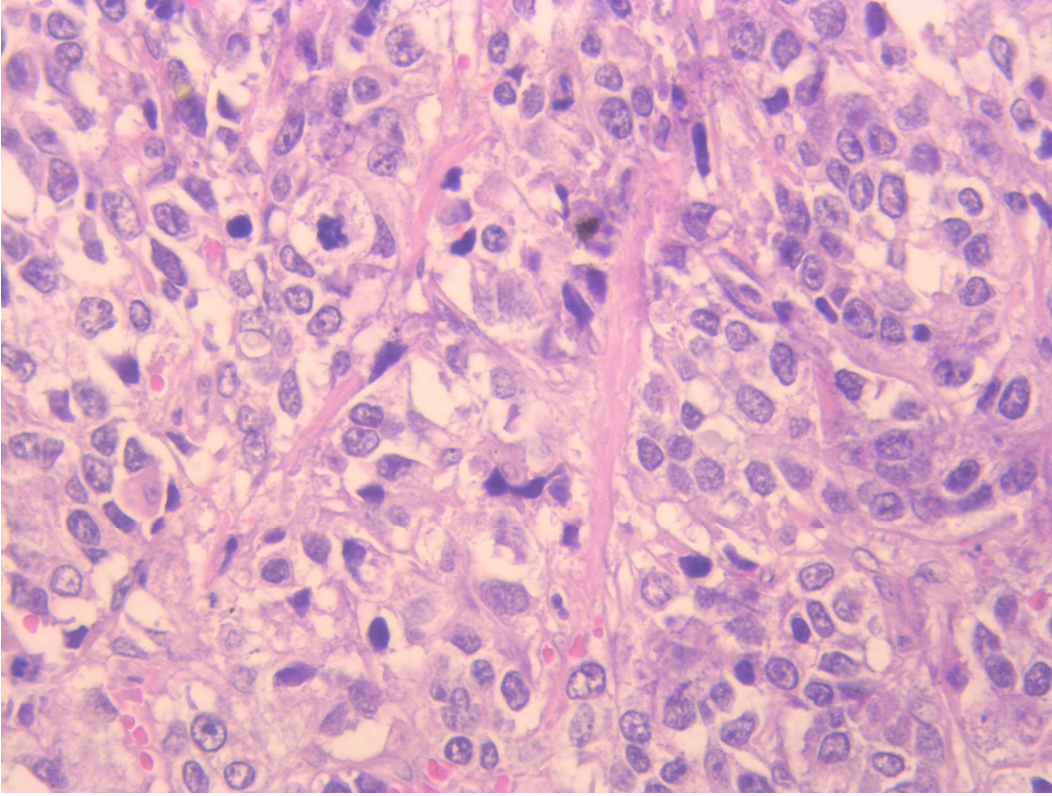
**ცხრილი 1:** საკვლევ ჯგუფებში არსებული AGNOR-ის პარამეტრები;

კვლევის შედეგებმა აჩვენა რომ ქრონიკული ქოლეცისტიტის შემთხვევების ჯგუფში AGNOR-ის ტექნოლოგიით გამოვლენილი პროლიფერაციული აქტივობის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 1,3 ( $\pm 0.13$ ). ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზიის შესწავლილ ჯგუფში ქრონიკული ქოლეცისტიტის არსებობისას საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 1,3 ( $\pm 0.07$ ) ხოლო ქრონიკული ქოლეცისტის როგორც თანმხლები პროცესის არარსებობის შემთხვევაში 1,7 ( $\pm 0.13$ ). ლორწოვანის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის მქონე ჯგუფში ქრონიკული ქოლეცისტიტის არსებობის შემთხვევაში AGNOR-ის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა 2,3

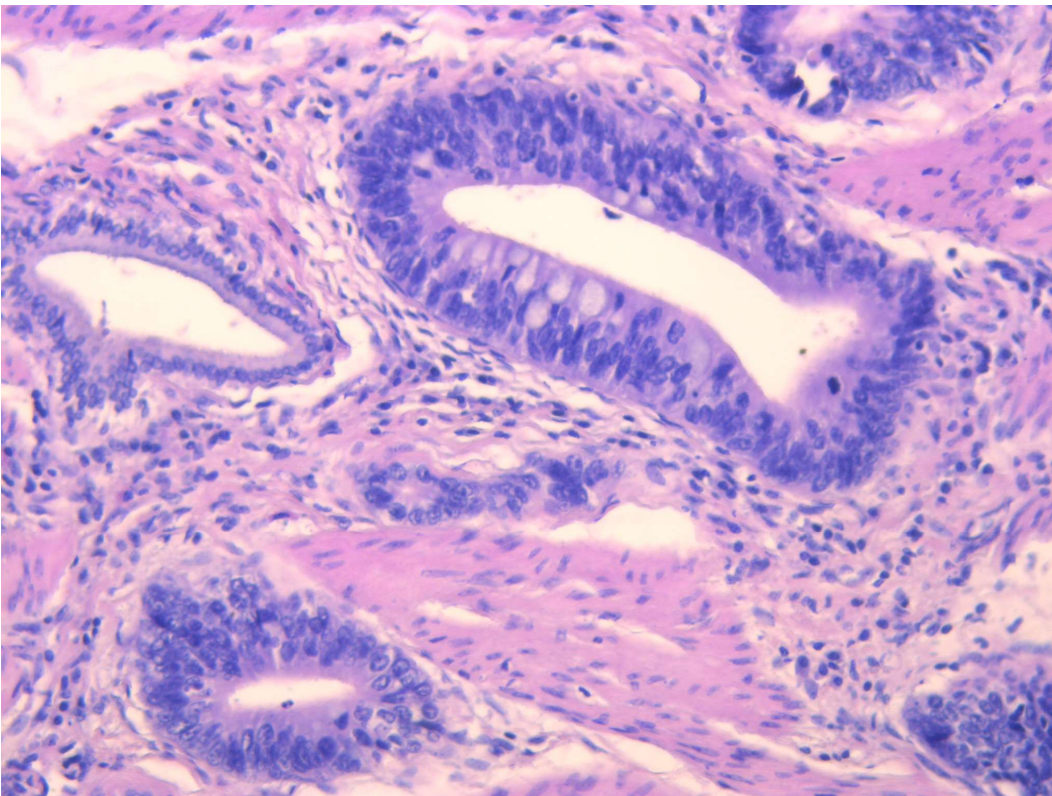
( $\pm 0,24$ ) ხოლო ქრონიკული ქოლეცისტიტის არარსებობის შემთხვევაში  $1,9 (\pm 0,05)$ . ლორწოვანის მაღალი ხარისხის დისპლაზიის ჯგუფში ქრონიკული ქოლეცისტიტის არსებობის შემთხვევაში AGNOR-ის საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა  $2,8 (\pm 0,09)$  ხოლო ასეთის არარსებობის შემთხვევაში  $2,6 (\pm 0,16)$ . შესწავლილ ადენოკარცინომის ჯგუფში ქრონიკული ქოლეცისტიტის არსებობისას საშუალო მაჩვენებელი შეადგენდა  $2,8 (\pm 0,07)$  ხოლო ქრონიკული ქოლეცისტიტის არარსებობის შემთხვევაში  $2,77 (\pm 0,04)$ .



**სურათი 3:** სურათზე ნაჩვენებია ნაღვლის ბუშტის ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზია H&E ტექნოლოგია 400X გადიდება;



სურათი 4: სურათზე ნაჩვენებია ნაღვლის ბუშტის ბილიარული ტიპის ადენოკარცინომა H&E ტექნოლოგია 400X გადიდება;



სურათი 5: სურათზე ნაჩვენებია ნაღვლის ბუშტის ლორწოვანის მაღალი ხარისხის დისპლაზია H&E ტექნოლოგია 400X გადიდება;

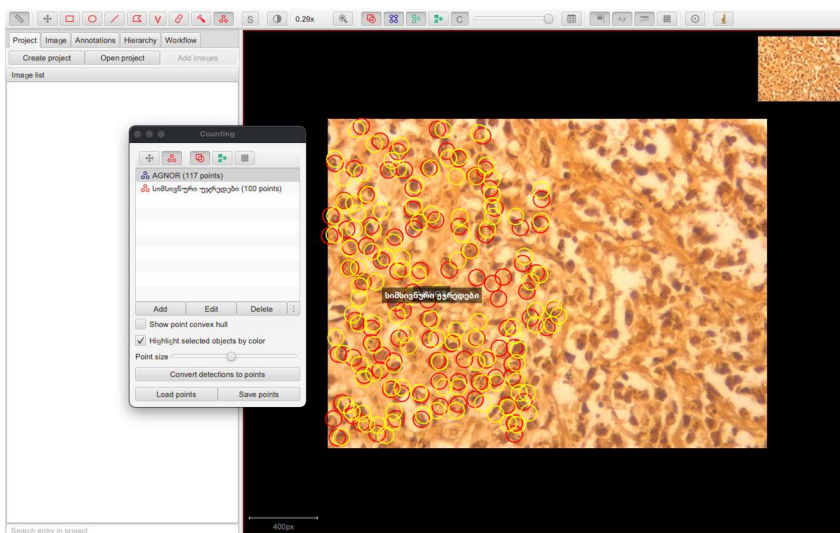
## შედეგების ანალიზი

კვლევის შედეგებმა აჩვენა რომ AGNOR-ის ტექნოლოგიით პროლიფერაციის ყველაზე დაბალი მაჩვენებელი გამოვლინდა საკონტროლო ქრონიკული ქოლეცისტიტის ჯგუფში რაც შეადგენდა საშუალო მაჩვენებელს 1,3.

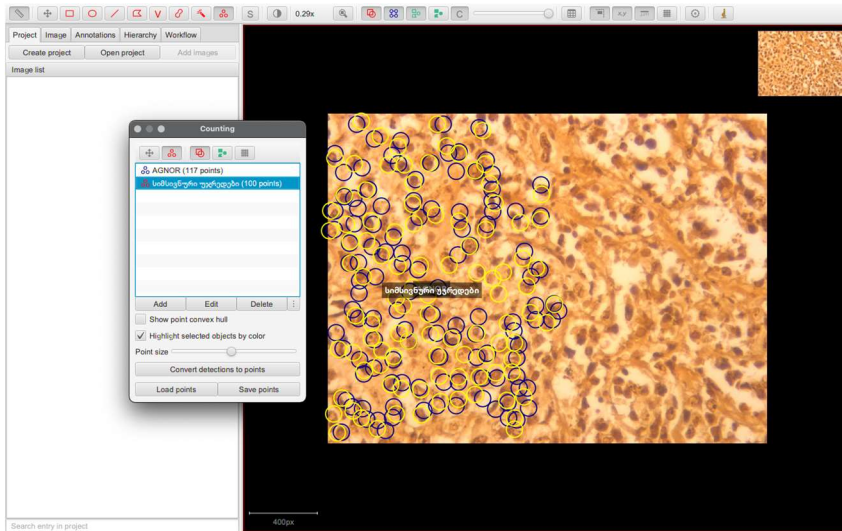
ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი დაფიქსირდა ადენოკარცინომის შემთხვევაში, თანმხლები ქოლეცისტიტთან ერთად რაც შეადგენდა 2,8. საკონტროლო ჯგუფის მაჩვენებელს აღემატებოდა 2,1ჯერ .

ყველა საკვლევ ჯგუფში გარდა ინტრაქოლეცისტური პაპილური ნეოპლაზიისა ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობისას აღინიშნებოდა AGNOR-ის წერტილების გაზრდილი მაჩვენებელი ქრონიკული ქოლეცისტიტის არმქონე საკვლევ ჯგუფებთან შედარებით . მაგალითად ადენოკარცინომის საკვლევ ჯგუფში ქრონიკული ქოლეცისტიტის არსებობისას პროლიფერაციის საშუალო მაჩვენებელი 1.01ჯერ აღემატებოდა ქრონიკული ქოლეცისტიტის ამავე ნოზოლოგიურ ჯგუფს. ლორწოვანის მაღალი ხარისხის დისპლაზიის ჯგუფში ქრონიკული ქოლეცისტიტის არსებობისას პროლიფერაციული აქტივობა 1.07ჯერ აღემატებოდა ქრონიკული ქოლეცისტიტის არმქონე ჯგუფს. ყველაზე მაღალი განხვავება გამოვლინდა ლორწოვანის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის ჯგუფში რომელშიდაც პროლიფერაციული აქტივობა ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობისას 1.2 მეტი იყო ქრონიკული ქოლეცისტიტის არმქონე ამავე ნოზოლოგიური ჯგუფის შემთხვევებს შორის.

ინტრაქოლეციტური პაპილური ნეოპლაზიის ჯგუფში პროლიფერაციული აქტივობის საშუალო მაჩვენებელი ლორწოვანის დაბალი ხარისხის დისპლაზიის პროლიფერაციულ მაჩვენებელს 1.0-ით ჩამორჩებოდა; ხოლო მაღალი ხარისხის მაჩვენებელს 1,5-ით. ანალოგიურად 1,5-ით ადენოკარცინომის შემთხვევაში.







**სურათი 6:** სურათზე ნაჩვენებია ციფრული გამოსახულების ანალიზის პროგრამის QUPATH-ის გამოყენებით AGNOR-ის შეფასების ალგორითმი;

### დასკვნა

AGNOR-ის დამატებითი შედეგის ტექნოლოგიით შეფასებული პროლიფერაციული აქტივობის მაქსიმალური მაჩვენებელი დაფიქსირდა ადენოკარცინომის ჯგუფში როგორც ქრონიკული ქოლეცისტიტის ასევე მისი არმქონე საკვლევ ჯგუფებში. პროლიფერაციული აქტივობა მკვეთრად მაღალია ქრონიკული ქოლეცისტიტის თანაარსებობისას როგორც ადენოკარცინომის მქონე საკვლევ ჯგუფებში ასევე ლორწოვანის მაღალი და დაბალი ხარისხის დისპლაზიის ჯგუფებში. რაც კიდევ ერთხელ ხაზს უსვამს ქრონიკული ქოლეცისტიტის როგორც სიმსივნური პროგრესიის ხელშემწყობი პროცესის მნიშვნელობას.

AGNOR-ის ტექნოლოგია შესაძლებელია გამოყენებული იქნას რუტინულ პრაქტიკაში როგორც სიმსივნური ასევე სიმსივნისწინარე პროცესების პროლიფერაციული აქტივობის მარტივ, სწრაფ და ხარჯეფექტურ დამხმარე საშუალებად.

## გამოყენებული ლიტერატურა

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jan 8;70(1):7–30.
2. Ryu S, Chang Y, Yun KE, Jung HS, Shin JH, Shin H. Gallstones and the Risk of Gallbladder Cancer Mortality: A Cohort Study. *American Journal of Gastroenterology.* 2016 Oct;111(10):1476–87.
3. Espinoza JA, Bizama C, García P, Ferreccio C, Javle M, Miquel JF, et al. The inflammatory inception of gallbladder cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer.* 2016 Apr;1865(2):245–54.
4. Pilgrim CHC, Groeschl RT, Christians KK, Gamblin TC. Modern perspectives on factors predisposing to the development of gallbladder cancer. *HPB.* 2013 Nov;15(11):839–44.
5. Roa I, de Aretxabala X, Araya JC, Roa J. Preneoplastic lesions in gallbladder cancer. *J Surg Oncol.* 2006 Jun 15;93(8):615–23.
6. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018 Jun 10;127(2):175–86.
7. Metreveli, B., Gagua, D., Burkadze, G., & Kepuladze, S. (2023). Proliferative characteristics of eutopic and ectopic endometrium in adenomyosis using AgNOR technology. *Georgian Scientists*, 5(1), 59–71. <https://doi.org/10.52340/gs.2023.05.01.04>
8. Tavdgiridze, N., Tevdorashvili, G., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2023). ASSESSMENT OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF IMMATURE OVARIAN TERATOMAS USING agnor TECHNOLOGY. *Georgian Scientists*, 5(1), 233–248. <https://doi.org/10.52340/gs.2023.05.01.20>
9. Arveladze, G., Beriashvili, R., Kepuladze, S., & Burkadze, G. (2023). Evaluation of proliferative activity of different subtypes of basal cell carcinomas by AgNOR technology. *Georgian Scientists*, 5(4), 206–218. <https://doi.org/10.52340/gs.2023.05.04.19>
10. Murgod S, Channabasaviah G, Shivamurthy D, Ashok L, Krishnappa S. Prognostic potential of AgNORs in oral submucous fibrosis. *J Int Soc Prev Community Dent.* 2016;6(2):167.
11. Barbakadze, L., Kintraia, N., Burkadze, G., & Kepuladze, S. (2023). ASSESSMENT OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF ENDOMETRIAL STROMAL TUMORS USING AgNOR TECHNOLOGY. *Georgian Scientists*, 5(2), 123–133. <https://doi.org/10.52340/gs.2023.05.02.16>
12. Nishie H, Hirooka Y, Kaibara N. Argyrophilic nucleolar organizer regions of breast tumors: Assessment of aspirated cytological materials. *Breast Cancer.* 1996 Dec;3(3):199.
13. Chiu KY, Loke SL, Wong KK. Improved silver technique for showing nucleolar organiser regions in paraffin wax sections. *J Clin Pathol.* 1989 Sep 1;42(9):992–4.

14. Svanadze, T., Kepuladze, S., Tevzadze, N., & Burkadze, G. (2023). ASSESSMENT OF PROLIFERATIVE ACTIVITY OF DIFFERENT TYPES OF SQUAMOUS CELL METAPLASIA OF THE CERVIX USING AgNor TECHNOLOGY. *Georgian Scientists*, 5(2), 275–287. <https://doi.org/10.52340/g.s.2023.05.02.35>

## **Peculiarities of the proliferative activity of the gallbladder mucosa in precancerous and cancerous pathologies detected by AgNOR technology**

**Tamar. Kveliashvili; Giorgi Didava, Nino. Tevzadze; Shota Kepuladze, Giorgi. Burkadze;**

Tbilisi State Medical University

### **Abstract**

Gallbladder carcinoma is the most common tumor of the biliary tract. Gallbladder carcinoma is asymptomatic in the initial stage, which complicates its detection and treatment. One of the risk factors for the development of gallbladder carcinoma is gallstone disease, which in turn leads to the development of a chronic inflammatory process. The chronic inflammatory process is determined by a continuous cycle of cell death and epithelial repair. The relationship between gallstone disease and gallbladder carcinoma has been established by many. In particular, it has been shown that patients with gallstone disease have a 21% to 57% higher incidence of gallbladder carcinoma than those without gallstone disease. The aim of our study was to reveal the features of proliferative activity in different gallbladder nosologies in the presence and absence of chronic cholecystitis using AGNOR additional staining technology.

**Keywords:** Gallbladder; Gallbladder carcinoma; proliferative activity; prognostic markers; AGNOR