УДК: 618.146-006.6/07:611

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.

БАЧАДОН БЎЙНИ ЎСМАЛАРИНИ ПРОГНОЗЛАШДА ИММУНОГИСТОХИМИК ОМИЛЛАРНИНГ АҲАМИЯТИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.

IMPORTANCE OF IMMUNOHISTOCHEMICAL FACTORS IN THE PROGNOSIS OF CERVICAL CANCER

Karimova N.S., Nishanov D.A., Ubaydullaev U.E., Saidova K.A.

Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр онкологии и радиологии

Ўтказилган даво натижаларидан сўнг текширилган беморларнинг ярмида 2 йил давомида касалликнинг қайталаниши аниқланмоқда. Айни шу вақтда бачадон бўйни ўсма касалликларининг ўсиш факторларининг прогностик кўрсатгичлари бахсли бўлиб қолмоқда. Ўсмаларининг гистологик ва молекуляр биологик ўзига хослигини, уларининг яқин ва келажакдаги даволаш натижаларига таъсирини ўрганиш долзарб ҳисобланади. Бачадон бўйни ўсмаларининг биологик маркерларини текшириш, уларнинг пролифератив ҳолатини, касаллик кечишини ва даволаш услубини танлашга ёрдам беради.

Калит сўзлар: *бачадон бўйни ўсмаси, иммуногистохимик кўрсаткичлар, прогностик омиллар.*

As shown by numerous observations, in half of patients with cervical cancer within 2 years after the treatment there are relapses of the disease. At the same time, many questions concerning the role of various indicators of tumor growth as prognostic factors in cervical cancer continue to cause controversy among specialists. Obviously, studying the histological and molecular-biological features of the tumor, their effect on immediate and long-term results of treatment is an actual problem. A comprehensive study of biological markers in cervical cancer will allow to understand the proliferative status of the tumor, determine the prognosis of the disease and individualize the treatment tactics.

Key words: *cervical cancer, immunohistochemical parameters, prognostic factors.*

Рак шейки матки (РШМ) занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения злокачественными опухолями гениталий [6]. Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака данной локализации, отмечается рост заболеваемости и увеличение агрессивности болезни [13]. В настоящее время большое внимание уделяют изучению влияния уровня экспрессии в опухоли ряда антигенов на показатели эффективности лечения РШМ [10]. Прогностическая значимость стадии заболевания, объема первичной опухоли, наличие параметральной инвазии доказана и признана давно [4,33]. В то же время биологическое поведение опухолей остается в достаточной степени непредсказуемым даже для больных с одинаковой стадией заболевания [5]. Патологоанатомы всегда стремились связать с морфологией опухоли степень ее клинической агрессивности. Одним из наиболее перспективных направлений в диагностике злокачественных опухолей сегодня является определение опухолевых маркеров, характеризующих способность к опухолевой прогрессии клетки [19].

Прогностические факторы при онкологическом заболевании в плане исхода заболевания часто являются более значимыми, чем терапевтический эффект. В настоящее время активно изучаются иммуногистохимические (ИГХ) показатели как прогностические критерии эффективности лечения и течения РШМ [15,40]. К таким многочисленным ИГХ-маркерам относятся маркеры, отражающие активацию онкогенов и генов-супрессоров, апоптотическую и пролиферативную активность [16]. Особую роль в канцерогенезе играют дефекты генов, контролирующих повреждения ДНК и клеточную пролиферацию.

Оценка пролиферативной активности опухоли шейки матки. Одним из наиболее изученных показателей агрессивности опухолевого роста является клеточная пролиферация, которая может быть оценена с помощью митотического индекса и индекса пролиферации. Ki-67 представляет собой ядерный антиген, экспрессируемый во всех фазах клеточного цикла, кроме G0 и ранних стадий фазы G1. Пролиферативный индекс при различных локализациях опухоли служит независимым прогностическим показателем возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, а также предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии.

Среди специалистов нет единого мнения о влиянии пролиферативной активности опухолей на их радиочувствительность. Ряд авторов указывают на отсутствие зависимости пролиферативной активности и ответа на ЛТ у больных РШМ [31]. Другие доказывают зависимость эффекта химиолучевой терапии (ХЛТ) при РШМ от пролиферативной активности опухоли. По данным B. Sahebali и соавт. [35], у больных РШМ с изначально высоким индексом пролиферации результаты лечения были лучше, чем у больных с более низкими показателями Ki-67. Результаты этого исследования разнятся с данными, полученными другими учеными. Так, В.Л. Винокуров и соавт. [3] сообщают, что индекс Ki-67 колебался в широких пределах от 4,1 до 97,8%, его медиана составила 50%, то есть каждая вторая опухолевая клетка находится в клеточном цикле. Таким образом, плоскоклеточный рак шейки матки обладает высокой пролиферативной активностью. Облучение плоскоклеточного рака шейки матки в дозе 14-20 Гр приводит к уменьшению индекса пролиферации в 2 раза: с 50 до 24%. Уровень пролиферативной активности плоскоклеточного РШМ предопределяет отдаленные результаты его лучевого лечения: при индексе Ki-67 ниже медианы (Ki-67<50%) 5-летняя выживаемость равна 77%, а средняя продолжительность жизни составляет 80 месяцев; при показателе Ki-67 выше медианы (Ki-67>50%) 5-летняя выживаемость понижается до 47%, а длительность жизни уменьшается до 47 месяцев. В работе М.Е. Кузнецовой и соавт. [12] было показано влияние уровня индекса проли-

ферации Ki-67 на непосредственный эффект ЛТ у больных РШМ. Так, у пациенток, у которых по завершении ЛТ было констатировано клиническое излечение, Ki-67 в процессе лечения снизился в 2 раза (с 42,3±3,5 до 20,5±3,7%). У больных РШМ с отсутствием эффекта или с незначительным клиническим улучшением после завершения лечения отмечалось незначительное снижение пролиферативной активности опухоли (с 66,2±8,1% до начала лечения до 57±7% в процессе его).

В настоящее время нет единого мнения о влиянии Ki-67 на радиочувствительность опухолей шейки матки, о критическом прогностическом уровне пролиферативной активности РШМ и ее связи с клинико-морфологическими факторами прогноза течения и исхода заболевания [7]. Все вышеизложенное требует дальнейших исследований в этом направлении. В связи с тем, что после лучевого лечения в течение 5 лет погибают от 30 до 45% больных, прогнозирование результатов сочетанной лучевой терапии представляет важную практическую задачу [32].

Рдр белок (гликопротеин). Проникновение лекарственных веществ через биологические мембраны осуществляется как пассивной диффузией, так и с помощью транспортных систем, связанных с различными переносчиками. Важнейшим переносчиком ксенобиотиков является гликопротеин – P (Pgp) (от англ. permeability – проницаемость) – АТФ-зависимый белок-транспортер (ABCB1), относящийся к суперсемейству ABC-транспортеров (ATP-bindingcassette) и участвующий в транспорте липофильных эндогенных и экзогенных субстратов из клетки [36]. Впервые Pgp был обнаружен в 1976 году R.L. Juliano и V. Ling в опухолевых клетках яичника китайского хомяка [27].

Рдр – это крупный трансмембранный белок с молекулярной массой 170 кДа, который состоит из 1280 аминокислотных остатков, сгруппированных в 2 гомологичные половины высотой 136 А и шириной 70 А. Каждая половина представляет собой большой трансмембранный гидрофобный домен (TMD), состоящий из 3 пар мембранно-связанных α-петель (TMs 1-3, 6, 10, 11 и TMs 4, 5, 7-9, 12), и один консервативный нуклеотидсвязывающий цитоплазматический домен (NBD), в котором находится АТФ-связывающая часть [21].

В настоящее время данный белок-транспортер выявлен во многих органах и тканях человека и животных: в печени – на поверхности гепатоцитов, обращенной к желчным протокам, и в апикальной мембране малых билиарных протоков; в тонком и толстом кишечнике – на апикальной поверхности эпителиальных клеток; в почках – на апикальной мембране проксимальных канальцев; на апикальной поверхности малых протоков поджелудочной железы; в эпителиальных клетках коры надпочечников; в эндотелиоцитах гистогематических барьеров (гематоэнцефалического, гематоовариального, гематотестикулярного и гематоплацентарного); в клетках иммунной системы: зрелых макрофагах, клетках-киллерах, Т- и В-лимфоцитах, моноцитах [30].

По данным S.G. Aller [21], многие раковые образования приобрели множественную лекарственную устойчивость (MDR), поэтому не могут реагировать на химиотерапию. По этой причине отсутствие эффекта от лечения наблюдается более чем у 90% пациентов с метастатическим раком. Хотя MDR может иметь несколько причин множественной лекарственной устойчивости, одной из основных является наличие молекулярных «насосов», которые переносят лекарства из клетки. Наиболее распространенным из этих переносчиков MDR является Р-гликопротеин, «беспорядочная» молекула, которая переносит различные типы молекул от пептидов до стероидов, а также химиотерапевтические препараты. Как только раковая клетка начинает вырабатывать P-gp, она становится устойчивой к химиотерапевтическим препаратам, поэтому маловероятно, что пациент восстановится [21].

Было обнаружено, что Р-гликопротеин увеличивается в образцах радикальной гистерэктомии из локально продвинутой или объемной цервикальной карциномы, обработанной двумя курсами внутриартериальной инфузии цисплатина, доксорубицина, митомицина С и 5-фторурацила (5-ФУ), по сравнению с биопсией предварительной обработки. Таким образом, оценка экспрессии Р-гликопротеина потенциально полезна для прогнозирования реакции опухоли на неоадъювантную химиотерапию при карциномах шейки матки [29].

M. Hayashida, H. Nakajima [26] исследовали иммуногистохимическую экспрессию P-GP в случаях рака шейки матки, ее связь с основными клинико-патологическими прогностическими факторами (клиническая стадия, гистологический тип, инвазия параметрий, проницаемость сосудов и метастазы в лимфатические узлы) и попытались выяснить ее влияние на результат лучевой терапии и химиотерапии.

Регулятор апоптоза Bcl-2. В регуляции апоптоза важную роль играет белок Bcl-2. Известно, что этот белок ингибирует p53-зависимый и независимый апоптоз в клетках с поврежденной ДНК. Данные об уровне экспрессии белка Bcl-2 и возможностях его использования в качестве прогностического фактора у больных РШМ достаточно противоречивы [24]. В работе И.И. Антонеевой и соавт. [2] показано резкое и значимое усиление экспрессии при локализованных формах РШМ по сравнению с начальными стадиями (66,67% против 33,3%) и последующее снижение экспрессии при МР-процессе до 33,3%. Аналогичные результаты, свидетельствующие о достоверном увеличении экспрессии гена Bcl-2 у пациенток с инвазивным РШМ в сравнении с пациентками с дисплазиями шейки матки, получены Ю.Н. Пономаревой [17]. Автор считает, что минимальная экспрессия Bcl-2 у пациенток с диспластическими процессами указывает на возможную регуляцию апоптоза атипичных клеток другими факторами. В то же время прогрессирование РШМ, вероятно, обусловлено увеличением продукции гена Bcl-2. В работе K. Kokawa и соавт. [28] в материале инвазивной плоскоклеточной и инвазивной эндоцервикальной карциномы, напротив, белок Bcl-2 выявлен не был. И.А. Косенко и соавт. [11] при анализе экспрессии антиапоптотического антигена Bcl-2 низкий уровень экспрессии выявили у 92 (92%) человек, умеренный – у 6 (6%), высокий – у 2 (2%). Низкий уровень онкопротеина Bcl-2 диагностирован у 39 пациенток, страдающих РШМ I стадии, у 27 – при II стадии, у 22 – при III стадии. Умеренный и высокий уровень экспрессии тканевого антигена обнаружен у пациенток со II (3 и 1) и III стадией заболевания (3 и 1). Среднее значение уровня антигена Bcl-2 при I стадии заболевания составило 0,72%, при II – 16,38%, при III – 15,65%. Выявлена статистическая значимость различий между показателями среднего значения экспрессии Bcl-2 при РШМ I и II, I и III стадий заболевания, а также отсутствие значимых различий между показателем среднего значения опухолевого маркёра при II и III стадиях.

Опухолевый супрессор p53. Ген-супрессор p53 кодирует ядерный белок p53, модулирующий экспрессию генов, отвечающих за репарацию ДНК, деление клеток и апоптоз [1,9]. Белок p53, являясь продуктом гена-супрессора опухоли P53, экспрессируется во всех клетках организма. При отсутствии повреждений генетического аппарата белок p53 находится в неактивном состоянии, а при появлении повреждений ДНК активируется. Активация состоит

в приобретении способности связываться с ДНК и активировать транскрипцию генов, которые содержат в регуляторной области нуклеотидную последовательность, называемую p53-response element (участок ДНК, с которым связывается белок p53). Таким образом, p53 – фактор, запускающий транскрипцию группы генов и активирующий при накоплении повреждение ДНК. Результатом активации p53 является остановка клеточного цикла и репликации ДНК; при сильном стрессовом сигнале – запуск апоптоза [20]. Нарушения механизма развития апоптоза могут наступать тогда, когда ключевой ген этого процесса p53 теряет свою функцию. Это может наступить в результате мутации гена p53 с образованием мутантного онкопротеина – p53, что наблюдается в условиях патологии или в результате блокады p53 другими протеинами, к которым, в первую очередь, относится Bcl-2 [14]. Увеличение экспрессии мутированного p53 в опухоли сопровождается его большей агрессивностью, поскольку уменьшается количество опухолевых клеток, подвергающихся апоптозу [23,39]. По данным Ю.Н. Пономаревой [18], онкопротеин p53, уровень которого превышал 10,0% окрашенных клеток, при цервикальной интраэпителиальной неоплазии (CIN) выявлялся в 21,3±4,2% случаев, при этом в контрольных образцах шейки матки p53 не обнаружен. При РШМ частота определения p53 составила 54,2±5,1% с уровнем его экспрессии от 10 до 60%. Анализ клинического течения заболевания показал, что гиперэкспрессия p53 ассоциировалась с неблагоприятным течением CIN и РШМ. Уровень экспрессии p53, превышающий 9,9% позитивных клеток при CIN и 30,6% – при РШМ, преобладал в группе плохого прогноза (соответственно $p<0,001$ и $p=0,034$) [18]. Частота накопления p53 увеличивается с ростом злокачественности опухолей, в то время как при доброкачественных опухолях накопление mut-p53 не встречается, а в злокачественных опухолях частота накопления увеличивается до 46% [22,38].

В норме апоптоз, наряду с участием в органогенезе, формообразовании и поддержании постоянства клеточного состава, служит для удаления клеток, претерпевших неопластическую трансформацию, либо имеющих генетические или иные нарушения, способные привести к развитию рака. Известны патологические состояния, при которых механизм программированной гибели клеток оказывается заблокированным, что приводит к бурной пролиферации раковых клеток, не сдерживаемой конкурирующим процессом апоптоза [25]. В частности, это относится к развитию предопухолевых процессов и РШМ, в которых ведущую роль играет папилломавирусная инфекция (ВПЧ).

В настоящее время установлена отчетливая корреляция между носительством генитальных ВПЧ, иммортализацией ими кератиноцитов человека, протеолитической дестабилизацией p53 и ассоциацией определенных типов (16-й и 18-й типы) ВПЧ с опухолями человека. Онкобелок E6 высокоонкогенных типов ВПЧ классифицируется как белок высокого риска (highrisk E6proteins), он взаимодействует с антионкобелком p53, образуя с ним устойчивый комплекс. Это приводит к быстрой протеолитической деградации p53 в убиквитин-зависимом пути протеолиза.

В противоположность белкам высокого риска, белки E6 низкого риска ВПЧ 6-го и 11-го типов не способны к образованию комплексов с p53 инфицированных клеток, что согласуется с отсутствием у этих типов ВПЧ онкогенных потенций [7]. Кроме деградации p53 в результате взаимодействия p53 с белком E6 ВПЧ, E6 ингибирует такие функции дикого типа p53, как транскрипционная активация и транскрипционная репрессия, то есть конкурирует с теми функциями, которые являются определяющими для супрессии опухолевого роста. E6 также способен увеличивать уровень мутагенеза и генетической нестабильности [8]. В работе китайских ученых мутации p53 выявлены лишь у 2,9% ВПЧ-позитивных больных, что позволило сделать заключение о том, что мутации гена p53 для РШМ нетипичны [34]. Эти результаты согласуются с данными других авторов, доказывающих, что ВПЧ-положительные больные с отсутствием мутаций в гене p53 имеют лучший прогноз, чем ВПЧ-отрицательные пациенты с наличием мутаций в гене p53 [37].

Таким образом, можно предполагать, что экспрессия белка E6 ВПЧ высокого риска оказывает на p53 такое же воздействие, что и соматические мутации, то есть приводит к потере p53-регулируемой транскрипции и ингибированию нормального клеточного ответа на повреждения ДНК [8]. Другим трансформирующим геном ВПЧ является E7. Онкобелки E7 не обладают ферментативными функциями. Вирусные белки этого класса являются посредниками в нарушении контроля клеточного роста, обрывая цепь физиологических сигналов клетки. Онкобелок E7 связывается с белком ретинобластомы (белок RB), что приводит к выделению транскрипционного фактора E2F, который действует на промоторные элементы множества клеточных генов, экспрессия которых специфична для S-фазы клеточного деления.

Экспрессия белка E7, как и белка E6, играет ключевую роль в репликации ВПЧ [38]. Апоптоз под действием E7 может проявляться как по p53-зависимому, так и по p53-независимому пути [39]. Имеются данные о том, что p53-зависимый апоптоз при ВПЧ-инфекции играет важную роль в резистентности опухоли к лучевой терапии (ЛТ) [24].

Таким образом, в настоящее время много внимания уделяется значению ИГХ-показателей, отражающих функциональное и биохимическое состояние опухолевых клеток, определяющих особенности течения и исход онкологического заболевания и чувствительность опухоли к проводимой терапии новообразований. Их ответ на лечебное воздействие зависит и от репаративных потенций опухолевых клеток. Используя совокупность ИГХ-показателей, а именно уровень пролиферативной активности (Ki-67), апоптоза (Bcl-2), опухолевых супрессоров (p53), резистентности опухолевых клеток (p гликопротеин), возможно изучить биологический портрет опухоли при РШМ. Изучение экспрессии молекулярно-биологических маркеров у больных РШМ позволит получить научное объяснение различного течения заболевания при сопоставимых по распространенности и гистологической структуре опухолях, оценить риск возникновения рецидивов и метастазов, обосновать назначение рациональных режимов комбинированной терапии и препаратов направленного действия пациенткам с РШМ.

Литература

1. Абрамов И.В., Фильченков А.А. Оценка параметров апоптоза в диагностике онкологических заболеваний, их прогнозе и оптимизации схем терапии // Вопр. онкол. – 2003. – Т. 49. – С. 21-30.

2. Антонеева И.И., Сидоренко Е.Г., Абакумова Т.В. Пирмамедова С.С. Экспрессия белков, ассоциированных с опухолевой прогрессией в злокачественных новообразованиях шейки матки // Мед. науки. – 2012. – №7. – С. 269-272.

3. Винокуров В.Л., Пожарисский К.М., Жаринов Г.М. и др. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии // Вопр. онкол. – 2008. – №4. – С. 463-470.

4. Гаспарян Н.А., Пожарисский К.М., Жаринов Г.М. и др. Иммуногистохимическое изучение предсказательного значения онкобелков p53, HER-2/neu, c-myc при лучевой терапии плоскоклеточного рака шейки матки // Вопр. онкол. – 2007. – Т. 53, №4. – С. 439-444.

5. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинеко-

логии и онкоурологии. – СПб, 2002. – 349 с.

6. Залуцкий И.В., Косенко И.А., Хильченко Е.И. и др. Рак шейки матки: анализ контингентов больных, стоящих на учёте в регионах Республики Беларусь с 1996 по 2005 год // Вопр. организации и информатизации здравоохр. – 2007. – №3. – С. 3-8.

7. Киселев В.И., Киселев О.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы // Цитокины и воспаление. – 2003. – №2. – С. 31-38.

8. Киселев Ф.Л. Вирусы папиллом и их роль в канцерогенезе шейки матки. Канцерогенез; Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 287-297.

9. Копнин Б.П. Опухолевые супрессоры и мутаторные гены. Канцерогенез; Под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С. 125-156.

10. Косенко І.А., Вишневська Е.Е., Океанова Н.1. Эффективность применения лучевой терапии при запущенных формах инфильтративного рака шейки матки с помощью аппарата гамма-терапии «Селектрон» // Укр. радиол. журн. – 1999. – №1. – С. 41-42.

11. Косенко И.А., Литвинова Т.М., Смолякова Р.М. и др. Прогностическая значимость иммуногистохимического профиля экспрессии некоторых антигенов при раке шейки матки // Практ. онкол. – 2008. – №8. – С. 5-49.

12. Кузнецова М.Е., Пожарисский К.М., Винокуров В.Л. и др. Экспрессия Ki-67 как показатель эффективности лучевой терапии и исхода плоскоклеточного местно-распространенного рака шейки матки (иммуногистохимическое исследование) // Вопр. онкол. – 2007. – Т. 53, №2. – С. 175-180.

13. Океанов А.Е., Моисеев П.И., Левин Л.Ф. Статистика онкологических заболеваний; Под ред. О.Г. Суконко. Белорусский канцер-регистр. – Минск, 2012. – С. 99-105.

14. Петров С.В., Райхман Н.Г. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. – Казань, 2000. –287 с.

15. Пищик Н.И. Социально-демографические, клинические и морфологические факторы, влияющие на выживаемость больных раком шейки матки // Онкол. журн. – 2011. – Т. 5, №1. – С. 17.

16. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний // Арх. пат. – 2000. – №5. – С. 3-11.

17. Пономарева Ю.Н. Маркеры апоптоза и пролиферации клеток при дисплазии и раке шейки матки // Наука о человеке: Сб. статей по материалам 5-го конгресса молодых ученых и специалистов; Л.М. Огородовой, Л.В. Капилевича. – Томск: СИБГМУ, 2004. – С. 413.

18. Пономарева Ю.Н. Молекулярно-биологические факторы в патогенезе, диагностике и прогнозировании цервикальной неоплазии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2011. – 14 с.

19. Сидоренко Е.Г., Антонеева И.И., Генинг П. и др. Молекулярные маркеры рака шейки матки. – 2012. – №1 (21).

20. Чумаков П.М. Белок p53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биол. химии. – 2007. – Т. 47. – С. 3-52.

21. Aller S.G., Yu J., Ward A. et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding // Science. – 2009. – Vol. 323. – P. 1718-1722.

22. Bergan A., Gladhaug I.P., Schjolberg A. et al. P53 accumulation confers prognostic information in resectable adenocarcinomas with ductal but not with intestinal differentiation in the pancreatic head // Int. J. Oncol. – 2000. – Vol. 17, №5. –P. 921-926.

23. Carriho C., Gouveia P., Cantel M. et al. Characterization of human papillomavirus infection, p53 and ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women // Pathol. Res. Pract. – 2003. – Vol. 199. – P. 303-311.

24. Chaopatchayakul P., Jearanaikoon P., Yuenyao P., Limpaiboon T. Aberrant DNA methylation of apoptotic signaling genes in patients responsive and nonresponsive to therapy for cervical carcinoma. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 202. – P. 281.

25. Hale A.J., Smith C.A., Sutherland L.C. et al. Apoptosis: molecular regulation of cell death // Europ. J. Biochem. – 1996. – Vol. 236, №1. – P. 26.

26. Hayashida M., Nakajima H. Immunohistochemical Expression of P-Glycoprotein in Cases of Uterine Cervical Cancer. – Nagasaki, 1997.

27. Juliano R.L., Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell nu-tans // Biochem. Biophis. Acta – 1976. – Vol. 455, №1. – P. 155-162.

28. Kokawa K., Shikone T., Otani T., Nakano R. Apoptosis and the expression of Bax and Bcl-2 in squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix // Cancer. – 1999. – Vol. 85, №8. – P. 1799-1809.

29. Konishi I., Nanbu K., Mandai M. et al. Tumor Response to Neoadjuvant Chemotherapy Correlates with the Expression of P-Glycoprotein and PCNA but Not GST-π in the Tumor Cells of Cervical Carcinoma // Gynecol. Oncol. – 1998. – Vol. 70, Is. 3. – P. 365-371.

30. Lee C.Y., Lai T.Y., Wu Y.M. et al. Gene expression of P-gly-coprotein and cytochrome P450 3a4 in peripheral blood mononuclear cells and correlation with expression in liver // Transplant. Proc. – 2010. –Vol. 42, №3. – P. 834-836.

31. Oka K., Arai T. MIB 1 growth fraction is not related to prognosis in cervical squamous cell carcinoma treated with radiotherapy // Int. J. Gynecol. Pathol. – 1996. – Vol. 15. – P. 23-27.

32. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J., Pisani P. Global Cancer Statistics 2002.CA // Cancer J. Clin. – 2005. – Vol. 55. – P. 74-108.

33. Prognostic Factors in Cancer; Edited by P. Hermanek, M.K. Gospodarowicz, D.E. Henson et al. Факторы прогноза в онкологии/ Пер. с англ.; Под ред. В.Е. Кратенка. – Минск: Белорусский центр научной медицинской информации, 1999. – 332 с.

34. Qiu X., Zhao M., Tan Y. et al. The synchronous detection of HPV, H-ras and p53 in cervical carcinoma tissues and distribution of HPV infection between the high incidence area and the common area // Exp. Oncol. – 2002. – Vol. 24. – P. 194-197.

35. Sahebali S., Depuydt C.E., Segers K. et al. Ki-67 immunocytochemistry in liquid based cervical cytology: useful as an adjunctive tool? // J. Clin. Pathol. – 2003. – Vol. 56. – P. 681-686.

36. Schinkel A. H. et al. Normal viability and altered pharmacokinetics in mice lacking mdr1-type (drug, transporting) P-glycoproteins // Proc. Natl. Acad. Sci. – 1997. – Vol. 94. – P. 4028-4033.

37. Tommasino M., Accardi R., Caldeira S. et al. The Role of TP53 in Cervical Carcinogenesis // Hum. Mut. – 2003. – Vol. 21. – P. 307-312.

38. Uemura K., Hiyama E., Murakami Y. et al. Comparative analysis of K-ras point mutation, telomerase activity, and p53 over expression in pancreatic tumours // Oncol. Rep. – 2003. – Vol. 10, №2. – P. 277-283.

39. Wang J.L., Zheng B.Y., Li X.D. et al. Predictive significance of the alterations of p16INK4a, p14ARF, p53 and proliferating cell nuclear antigen expression in the progression of cervical cancer // Clin. Cancer Res. – 2004. – Vol. 10. – P. 2407-2414.

40. Yuki H. et al. Detection of apoptosis and expression of apoptosis-associated proteins as early predictors of prognosis after irradiation therapy in stage IIIb uterine cervical cancer // Jpn J. Cancer. Res. – 2000. – Vol. 91. – P. 127-134.

ЗНАЧИМОСТЬ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Каримова Н.С., Нишанов Д.А., Убайдуллаев У.Э., Саидова К.А.

Как показывают многочисленные наблюдения, у половины больных раком шейки матки в течение 2-х лет после проведенного лечения наблюдаются рецидивы заболевания. В то же время многие вопросы, касающиеся роли различных показателей опухолевого роста как прогностических факторов при раке шейки матки, продолжают вызывать споры среди специалистов. Очевидно, что изучение гистологических и молекулярно-биологических особенностей опухоли, их влияние на непосредственные и отдаленные результаты лечения является актуальной проблемой. Комплексное исследование биологических маркеров при раке шейки матки позволит понять пролиферативный статус опухоли, определить прогноз заболевания и индивидуализировать тактику лечения.

Ключевые слова: *рак шейки матки, иммуногистохимические показатели, прогностические факторы.*