

ISSN 0043-5147

# Wiadomości Lekarskie



Czasopismo Polskiego Towarzystwa Lekarskiego

Rok założenia 1928



CZASOPISMO JEST INDEKSOWANE W MEDLINE/PUB MED, EBSCO, INDEX COPERNICUS ORAZ MNiSW (11 pkt), SCOPUS  
I POLSKIEJ BIBLIOGRAFII LEKARSKIEJ

Инна В. Беликова, Леся А. Руденко	
<b>К вопросу усовершенствования информационно-аналитической составляющей в условиях реформирования системы здравоохранения Украины</b> <i>The questions of improving the information-analytical component in the reform of the health care system in Ukraine</i>	249
Марина И. Дмитренко, Елена А. Писаренко	
<b>Анализ эффективности ортодонтического лечения детей со скученностью зубов</b> <i>Analysis of orthodontic treatment efficiency in children with dental crowding</i>	252
Любовь В. Смаглюк, Алевтина Н. Белоус	
<b>Планирование объема и сроков ортодонтического лечения пациентов с трансверзальными аномалиями прикуса</b>	258
<b>PRACE POGŁĄDOWE/REVIEW ARTICLES</b>	
Katarzyna Klimczak, Liliana Łykowska-Szuber, Iwona Krela-Każmierczak, Piotr Eder, Aleksandra Szymczak, Kamila Stawczyk-Eder, Krzysztof Linke	
<b>Zastosowanie metotreksatu w nieswoistych chorobach zapalnych jelit na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa</b> <i>The use of methotrexate in inflammatory bowel diseases based on the review of the current literature</i>	262
Krzysztof Malinowski	
<b>Unieruchomienie osoby po urazie – problemy w praktyce ratownika</b> <i>Immobilize the person after injury – problems in the practice of the rescuer</i>	267
Kamil Żarłok	
<b><i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 – probiotyk z ludzkiego mleka o interesujących właściwościach</b> <i>Lactobacillus fermentum</i> CECT5716 – probiotic from human milk with interesting properties	271
Eugeniusz Hrycek, Michał Bońkowski, Przemysław Nowakowski, Aleksander Żurkowski, Paweł Buszman	
<b>Zaniewidzenie połowicz w przebiegu zawału serca z uniesieniem odcinka ST ściany dolnej</b> <i>Amaurosis fugax in inferior wall myocardial infarction with ST segment elevation</i>	276
Krzysztof Goniewicz, Mariusz Goniewicz, Witold Pawłowski, Piotr Fiedor	
<b>Ochrona służb medycznych we współczesnych konfliktach zbrojnych</b> <i>Protection of medical personnel in contemporary armed conflicts</i>	280
Владимир И. Березуцкий	
<b>Мануальная терапия в общей врачебной практике</b> <i>Manual therapy in general practice</i>	285
Борис Н. Филенко, Наталия В. Ройко, Алла П. Степанчук, Сергей А. Проскурня	
<b>Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности и апоптоза плоскоклеточного рака легких (обзор литературы)</b> <i>Immunohistochemical description of proliferative activity and apoptosis of lung squamous cell carcinoma (literature review)</i>	289
<b>OPISY PRZYPADKÓW/CASE REPORTS</b>	
Nadezda R. Maksimova, Elizaveta E. Gurinova, Aitalina L. Sukhomyasova, Anastasia L. Danilova, Vladimir S. Kaimonov, Mira T. Savvina, Aleksandra E. Yakovleva, Elena I. Alekseeva	
<b>A novel homozygous mutation causing hereditary tyrosinemia type I in Yakut patient in Russia: Case report</b>	295
Ирина В. Корнилова, Светлана Н. Совгиря, Наталия И. Винник, Алексей К. Прилуцкий, Иван И. Старченко	
<b>Клинико-морфологические наблюдения гнойного илиопсоита</b> <i>Clinical and morphological observation of purulent iliopsoitis</i>	299
<b>VARIA</b>	
Grinzovsky A.M.	
<b>Aspects of public health within accreditation of public healthcare management specialists in Ukraine and Russia in the late 18<sup>th</sup> – early 19<sup>th</sup> century (dedicated to the 250<sup>th</sup> anniversary of a prominent professor Mukhin E.O.)</b>	303
<b>ETYKA</b>	
Beata Pawlus	
<b>Wstyd z powodu dziecka niepełnosprawnego</b> <i>Shame of having a disabled child</i>	306

## Иммуногистохимическая характеристика пролиферативной активности и апоптоза плоскоклеточного рака легких (обзор литературы)

### Immunohistochemical description of proliferative activity and apoptosis of lung squamous cell carcinoma (literature review)

Борис Н. Филенко, Наталия В. Ройко, Алла П. Степанчук, Сергей А. Проскурня

ВЫСШЕЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ УЧЕБНОЕ ЗАВЕДЕНИЕ УКРАИНЫ «УКРАИНСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ» ПОЛТАВА, УКРАИНА

#### РЕЗЮМЕ.

Проведен анализ публикаций, в которых освещаются вопросы иммуногистохимического исследования пролиферативной активности и апоптоза плоскоклеточного рака легких. Установлено, что нарушение баланса между пролиферацией и гибелью клеток является основным процессом в развитии опухолей. Однако, значение онкомаркеров в морфогенезе и гистогенезе опухолей, а также прогноз их течения остается изученным недостаточно. Несмотря на значительное количество научной литературы, посвященной данному вопросу, до сих пор не установлено четкой связи экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза со степенью дифференцировки плоскоклеточного рака легких. Анализ литературы показывает, что вопросы морфологии данного гистогенетического рака легких на клеточном и субклеточном структурно-функциональных уровнях противоречивы и требуют детального исследования.

**Ключевые слова:** плоскоклеточный рак легких, иммуногистохимия, пролиферация, апоптоз.

#### ABSTRACT

The analysis of the publications are describe immunohistochemical study of proliferative activity and apoptosis of lung squamous cell carcinoma. Established that the imbalance between proliferation and cell death is a key process in the development of tumors. However, the value of tumor markers in histogenesis and morfogenesis of tumors and forecast their occurrence is not studied enough. Despite the significant amount of scientific literature devoted to this issue, has not yet established a clear link expression of immunohistochemical markers of proliferation and apoptosis with the degree of differentiation of squamous cell lung cancer. Analysis of the literature shows that the morphology of this histogenetics type lung cancer at the cellular, subcellular structural and functional levels are controversial and require detailed investigation.

**Keywords:** lung squamous cell carcinoma, immunohistochemistry, proliferation, apoptosis.

Wiad Lek 2016, 69, 2 (cz. II), 289-294

#### ВВЕДЕНИЕ

Рак легких представляет собой наиболее распространенное злокачественное новообразование и является ведущей причиной смертности от злокачественных неоплазий [1].

Неопластическая трансформация – это процесс, включающий бесконтрольную клеточную пролиферацию, нарушение регуляции апоптоза, дифференцировки и неэффективного функционирования противоопухолевого иммунитета вследствие накопления хромосомных aberrаций и других генетических изменений [2; 3]. Таким образом, изучение описанных молекулярных свойств неопластической клетки с помощью иммуногистохимического (ИГХ) метода исследования имеет важное информативное значение для обоснования морфогенеза и прогнозирования течения онкозаболеваний [4; 5].

Ключевую роль в развитии раковых опухолей играет бесконтрольная пролиферация клеток, которая приводит к увеличению количества анапластических элементов. В последние годы для изучения размножения опухолевых клеток широко используют иммуногистохимические маркеры пролиферации, основными из которых являются Ki-67 и cyclin-D [6].

Универсальным маркером для оценки клеточного цикла является белок Ki-67, выявляющийся соответствующими моноклональными антителами и представляющий собой короткоживущий протеин, который разрушается в течение 1,5-2 часов. Ki-67 не успевает накапливаться и не остается в клетках в состоянии покоя, поэтому антитела к нему проявляются только в пролиферирующих клетках, которые находятся в разных фазах клеточного цикла [7; 8].

Ki-67 представлен двумя разными формами с молекулярной массой 320 кД и 359 кД. Кодированный их ген локализуется в 10 хромосоме и состоит из 15 экзонов. Белок Ki-67, в основном связанный с хромосомами, обнаруживается в области теломер, центромер и в ядрышках. В точке  $G_0$  клеточного цикла и в начале  $G_1$  белок не обнаруживается. Появление Ki-67 происходит в конце фазы  $G_1$ , его уровень постепенно растет в течение S-фазы и достигает максимума к митозу [9; 10].

В настоящее время остаются вопросы относительно функции и значения белка Ki-67 в ходе клеточного цикла. Однако установлено, что антиген Ki-67, связанный с транскрипцией рРНК и подавлением гена Mki Ki-67, приводят к остановке синтеза рРНК [11; 12].

Несмотря на широкое использование антигена Ki-67 для диагностики различных патологических процессов, существуют определенные трудности в интерпретации результатов ИГХ окраски с его применением, в том числе и при опухолях легких. Это может быть связано с использованием различных антител к Ki-67 и внутриопухолевой гетерогенностью окраски клеток, что наблюдается и при плоскоклеточном раке легких (ПРЛ). Кроме того, уровень гиперэкспрессии в злокачественных новообразованиях легких, по данным разных авторов, является не однозначным показателем и может колебаться в пределах 18-57,2% [13], что объясняется различным подходом к определению степени ИГХ окраски. Некоторые авторы гиперэкспрессией Ki-67 считают при окраске более 10% положительных клеток, другие отмечают гиперэкспрессию при наличии 20% окрашенных клеток или 35% и выше [14].

Установлено, что экспрессия маркера Ki-67 зависит от гистогенеза опухоли, коррелирует со степенью дифференцировки [15; 16], является важным маркером пролиферативной активности опухоли и имеет ценное прогностическое значение. Риск рецидива напрямую связан с высокой экспрессией фактора пролиферации [17].

## ОБЗОР

Согласно литературным данным, у больных немелкоклеточным раком легких (НМКРЛ) наблюдается худший прогноз пятилетней выживаемости при наличии гиперэкспрессии Ki-67. Также отмечается, что у больных с низким уровнем экспрессии Ki-67 выживаемость лучше, чем у больных с выраженной экспрессией маркера [18].

Некоторыми авторами отмечено, что при ПРЛ индекс маркера Ki-67 значительно выше в раковых комплексах с выраженной диффузной экспрессией маркера SK14 по сравнению с комплексами, в которых показатели цитокератина очаговые или отрицательные. Выявлено одинаковую экспрессию SK14 в гнездах первичной карциномы и в метастазах в лимфатические узлы. Эти результаты показывают, что наряду с Ki-67, SK14 является параметром пролиферативной активности и метастатического потенциала плоскоклеточного рака легких [19]. Однако не установлено четкой связи экспрессии маркера пролиферации Ki-67 в зависимости от степени дифференцировки плоскоклеточного рака легких и его роль в морфогенезе данного гистологического варианта опухоли [20].

Пролиферация клеток и прохождение основных звеньев клеточного цикла контролируется сложной системой сигнальных путей, что требует активации внутриклеточных ферментов – циклин-зависимых киназ (Cdk), для активности которых необходимо присутствие активаторной субъединицы – циклина. Точная регуляция клеточного цикла во время деления является критической для правильной клеточной дифференциации [21; 22].

Переход клетки с точки  $G_0$  в  $G_2$  характеризуется образованием комплексов циклинов D (D1-D3). Циклин D1 отвечает за переход из  $G_1$  в S период клеточного цикла. За счет амплификации гена, расположенного в хромосоме 11q13, наблюдается гиперэкспрессия циклина D1, которая лежит в основе быстрой пролиферации опухолевых клеток из-за нарушения механизмов работы Cdk в клеточном цикле. Гиперэкспрессия циклина D1 выявляется иммуногистохимическими методами в большинстве ядер опухолевых клеток. Подобные процессы наблюдаются при карциномах легких [23; 24].

Показатели экспрессии циклина D1 являются важным прогностическим маркером пролиферативной активности опухолевых клеток, что значительно выше при циклин D1-положительных опухолях, чем в циклин D1-отрицательных неоплазиях. Прогностические показатели пятилетней выживаемости больных раком легких с выраженной экспрессией циклина D1 лучше, по сравнению с пациентами с циклин D1-негативными опухолями (89% и 64% соответственно). Итак, гиперэкспрессия циклина D1, как правило, это благоприятный прогностический фактор. Вышеуказанные данные также свидетельствуют о причастности циклина D1 к развитию и прогрессированию немелкоклеточного рака легких, его пролиферативной активности и клиническом прогнозе у пациентов [25; 26]. Но, при ультраструктурно дифференцированном плоскоклеточном раке легких не выявлено соотношения между выраженной экспрессией циклина D1 и степенью дифференцировки. Хотя, определение молекулярных изменений, связанных с некоторыми субклеточными особенностями немелкоклеточного рака легких могут дать информацию о морфогенезе и особенностях цитодифференциации [27].

Кроме того, согласно современным данным, обнаружено, что полиморфизм CCND1 (гена циклина D1) повышает восприимчивость к развитию рака легких у молодых мужчин определенных групп населения и может быть связан с табакокурением. Полиморфизм гена CCND1 является предиктором развития метастазирования, снижая прогноз выживаемости. Однако эти данные не подтверждены достаточным количеством исследований и требуют детального изучения [28; 29; 30].

Таким образом, литературные источники показывают, что гиперэкспрессия циклина D1 не следствие, а ключевой элемент в процессе злокачественной трансформации в легких. Осознание этого может открыть новые возможности диагностики, лечения и профилактики рака легких [31].

На современном этапе существуют определенные трудности в оценке пролиферативного потенциала опухоли, который включает в себя не только количество пролиферирующих клеток, но и скорость прохождения клеткой фаз митоза.

Кроме того, не имеется единой методики интерпретации экспрессии молекулярно-биологических маркеров клеточного цикла [32].

Важный ингибитор Cdk в фазах G<sub>1</sub> и G<sub>2</sub> клеточного цикла представлен геном p53. Основная транскрипционная мишень p53 в системе контроля клеточного цикла – белок p21<sup>Waf1</sup>. Повышение экспрессии p21<sup>Waf1/Cip1</sup> в ответ на гиперэкспрессию p53 и повреждение ДНК вызывает остановку клеточного цикла в поздней G<sub>1</sub> фазе. P21<sup>Waf1/Cip1</sup> подавляет способность фосфорилирования белков, активность которых необходима для перехода клеток в S период клеточного цикла.

Одной из главных функций p53 является остановка клеточного цикла после повреждения генома в точке G<sub>1</sub>/S, что позволяет клетке восстановить целостность поврежденной ДНК. P53 индуцирует репарацию ДНК к ее репликации и делению клетки, активируя регуляторные гены p14, mdm2. Если восстановить целостность поврежденной ДНК не удастся, то p53 запускает в клетке механизм апоптоза. Потеря функции p53 снижает стабильность генов и характеризуется нарушением процессов апоптоза, что может привести к появлению дополнительных мутаций и, как следствие, к неопластической трансформации клеток. Это происходит в результате мутации гена p53, то есть образование его мутантного аналога – mt p53 [33].

Мутация гена p53 часто наблюдается в опухолях легких, что может быть вызвано воздействием полициклических ароматических углеводородов и нитрозаминов, найденных в табачном дыме [34]. В первичных опухолях легких делеции и изменения в транскрипции гена p53 могут совпадать или способствовать развитию злокачественного фенотипа, что, тем не менее, сопровождается негативным p53 иммуногистохимическим окрашиванием [35].

Мутантный ген p53, гиперэкспрессия которого выявляется с помощью анти-p53 антител, является ранним маркером процессов малигнизации и опухолевой прогрессии. Обнаружена корреляция между повышением экспрессии mt p53 и нарастанием морфологической атипии и степени злокачественности. Мутантный тип p53 – протеин с периодом полураспада до 24 часов, успевает накопиться в количествах, достаточных для иммуногистохимической идентификации. В отличие, дикий тип p53 – короткоживущий протеин с периодом полураспада до 20 минут, поэтому содержание его в клетке ниже чувствительности иммуногистохимических методов.

Анализ p53, как фактора прогноза в онкопатологии, включает исследования гена TP53 на предмет мутаций или непосредственно самого белка в ткани опухоли. TP53 – ген, который чаще всего мутирует при НМКРЛ. Как полагают, плоскоклеточный рак легких возникает после накопления нескольких мутаций, в том числе и p53. Мутации p53 чаще возникают в относительно раннем возрасте и, как правило, сохраняются в течение прогрессии плоскоклеточного рака легких [36].

Мутация гена TP53 предотвращает связывание белка p53 с mdm2. Также мутация гена TP53 приводит к стабилизации белка p53 и возможности его ИГХ визуализации, наблюдается у 70% мутаций гена TP53. Возможна положительная экспрессия белка p53 и при отсутствии изменений в гене TP53, например,

при повышенной экспрессии белка p14, которая приводит к секвестрации белка mdm-2 и стабилизации белка p53 [37].

По данным литературы, положительная экспрессия p53 наблюдается в 22-79% случаев немелкоклеточного рака легких. К тому же отмечается взаимосвязь с гистогенезом опухоли, которая выше при плоскоклеточном варианте рака по сравнению с аденокарциномой [38; 39].

Частота мутаций гена TP53 и положительная экспрессия белка p53 при плоскоклеточном раке легких составляла 52% и 54% соответственно [40]. Однако, некоторые авторы не обнаружили корреляции клинико-морфологических форм НМКРЛ с экспрессией p53 [41].

В настоящее время прогностическое значение положительной экспрессии белка p53 не однозначно. Некоторыми авторами отмечается взаимосвязь мутации и делеции гена TP53 и положительной экспрессии белка p53 с низким показателем выживаемости больных и неблагоприятным прогнозом [42; 43]. В то время, как другие эту связь отрицают, отмечая размер опухоли и степень ее дифференциации, как неблагоприятные прогностические характеристики [44; 45]. Однако, Lee J. S. с соавторами утверждают, что высокая экспрессия онкобелка p53 является благоприятным прогностическим фактором у пациентов с НМКРЛ [46].

Также не обнаружено корреляции между уровнем экспрессии p53 и клинико-морфологическими характеристиками опухоли. Однако, отмечена связь уровня экспрессии с наличием некрозов в первичной опухоли, причем, при наличии некрозов в опухоли отмечается низкий уровень экспрессии p53 [47].

К семейству p53 опухолевых супрессорных генов принадлежит белок p63 и p73. Сходство аминокислотной последовательности ДНК-связывающих доменов в p63 и p53 составляет 60% [48]. Благодаря структурной гомологии члены семейства p53 способны образовывать гомо- и гетероолигомеры и соединяться с ДНК, участвуя в регуляции процессов транскрипции и запускать процессы апоптоза в ответ на повреждение ДНК и развитие гипоксии [49]. Необходимо отметить, что мутантные формы p53 также могут связываться с белками p63 и p73 и вызывать активацию генов, которые отвечают за выживание раковых клеток. Таким образом, взаимодействие p53 с p63 и p73 способствует пролиферации раковых клеток и их выживанию [50; 51].

Известно, что белок p63 отвечает за формирование различных типов эпителия. Экспрессия p63 наблюдается в ядрах базальных клеток различных видов эпителия, а также в большинстве низкодифференцированных плоскоклеточных раков. Выявлено постепенное увеличение иммуногистохимического окрашивания в преинвазивных поражениях бронхиального эпителия в виде выраженной дисплазии [52].

Согласно многочисленным исследованиям при плоскоклеточной карциноме легких в 96% случаев наблюдается диффузная экспрессия онкомаркера p63 [53; 54]. Однако, необходимо отметить, что уровень экспрессии p63 зависит от степени дифференциации плоскоклеточного рака легких. Так, при низкодифференцированном

плоскоклеточном раке легких наблюдается выраженное иммуногистохимическое ядерное окрашивание, которое почти исчезает при высокодифференцированных неоплазиях [55; 56]. Эти исследования показывают, что p63 играет важную роль в канцерогенезе и является важным биомаркером прогрессирования и прогноза плоскоклеточного рака легких [57].

К антиапоптотическим регуляторам клеточного цикла относится белок Bcl-2 (B cell lymphoma/leukemia-2) – член семейства гомологов Bcl-2, гены которых локализованы на 18 хромосоме. Члены данного семейства действуют через гомодимерные или гетеродимерные ассоциации так, что восприимчивость клеток к потенциальному апоптотическому стимулу может быть определена степенью проапоптотических и антиапоптотических воздействий представителей этой группы белков, находящихся в клетке в настоящее время. Bcl-2 и близкие ему белки имеют две различные функции: они не только тормозят апоптоз, но и переход клетки в клеточный цикл. Итак, основное назначение Bcl-2 состоит в пролонгировании жизни клетки при остановке его в G<sub>0</sub>, G<sub>1</sub> фазах клеточного цикла.

Впервые ген Bcl-2 был обнаружен в В-клеточной фолликулярной лимфоме при хромосомной перестройке t(14; 18), в дальнейшем повышенное содержание белка Bcl-2 было найдено в большом количестве солидных опухолей. Однако, в настоящее время нет единого мнения относительно экспрессии белка Bcl-2 и его связи с молекулярно-биологическими и клинико-морфологическими характеристиками новообразований человека различной локализации. Остается неясным участие белка Bcl-2 в онкогенезе [58].

В настоящее время белок Bcl-2 является наиболее изученным из всех белков этого семейства при НМКРЛ. По данным литературы, экспрессия белка Bcl-2 в эпителии бронха проявляется лишь в слое базальных клеток и составляет 10%, что, вероятно, препятствует гибели недифференцированных стволовых клеток бронхиального эпителия [59].

Согласно литературным данным, положительная экспрессия онкомаркера Bcl-2 при НМКРЛ наблюдается в 5-46% случаев, что более характерно для плоскоклеточного гистогенетического варианта [60]. Также многочисленным количеством исследований выявлено, что для различных гистологических типов опухолей любой локализации существует корреляционная связь между экспрессией Bcl-2 и прогнозом, однако, эти данные противоречивы и требуют более детального изучения. Так, в некоторых источниках отмечается взаимосвязь положительной экспрессии белка Bcl-2 с высоким показателем выживаемости и благоприятным прогнозом при НМКРЛ [61]. По другим данным корреляции между этими показателями не выявлено [62]. Однако, в некоторых исследованиях утверждается наличие положительной экспрессии маркера Bcl-2 с низкими показателями выживаемости больных и неблагоприятным прогнозом при НМКРЛ [63].

Корреляции между экспрессией Bcl-2 и степенью дифференцировки плоскоклеточного рака легких не обнаружено. Также, в доступной нам литературе не наблюдалась взаимосвязь между белками p53 и Bcl-2 с пролиферативной активностью рака легких [64].

## ВЫВОДЫ

Следовательно, нарушение баланса между пролиферацией и гибелью клеток является основным процессом в развитии опухолей. Однако, значение онкомаркеров в морфо- и гистогенезе опухолей, а также прогноз их течения остается изученным недостаточно.

До сих пор не установлено четкой связи экспрессии иммуногистохимических маркеров пролиферации и апоптоза в зависимости от степени дифференцировки плоскоклеточного рака легких. Анализ литературы показывает, что вопросы морфологии плоскоклеточного рака легких на тканевом, клеточном и субклеточном структурно-функциональных уровнях противоречивы и требуют детального исследования.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global Cancer Statistics. *Ca Cancer J Clin* 2011; 61 (2): 69-90.
2. Копнин Б.П. Нестабильность генома и онтогенез. *Молекулярная биология* 2007; 2 (41): 369-81.
3. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. Москва: Медицина; 2004.
4. Петров С.В., Цыплаков Д. Э., Кулагин Р. Н. и др. Семнадцатилетний опыт повседневной молекулярной диагностики рака. Возможности и ограничения иммуногистохимического анализа в клинической онкологии. *Бюллетень СО РАМН* 2011; 31 (№ 2): 75-80.
5. Мацко Д. Е., Шелихова К. В. Современные методы в практической онкоморфологии. *Практическая онкология* 2007; 8 (4): 182-7.
6. Франко Г.А., Мальков П.Г., редакторы. *Иммуногистохимические методы: Руководство.* Москва; 2011.
7. Шацева Т. А., Мухина М. С. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции. *Вопросы онкологии* 2004; 50 (2): 157-64.
8. Scholzen T., Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J. Cell Physiol* 2000; 182 (3): P. 311-22.
9. Тихонкова І.О., Лізогутов В.В., Хожяєнко Ю.В. та ін. Дослідження структурно-функціональних властивостей імуногенного фрагмента Ki-67 антигену та отримання до нього полі- і моноклональних антитіл. *Біополімери і клітина* 2005; 21 (2): 180-3.
10. Бабиченко И.И., Ковязин В.А. Новые методы иммуногистохимической диагностики опухолевого роста: Учеб. пособие. Москва: РУДН; 2008.
11. Bullwinkel J., Baron-Lühr B., Lüdemann A. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells. *J Cell Physiol* 2006; 206 (3): 624-35.
12. Rahmzadeh R., Hüttmann G., Gerdes J., Scholzen T. Chromophore-assisted light inactivation of pKi-67 leads to inhibition of ribosomal RNA synthesis. *Cell Prolif* 2007; 40 (3): 422-30.
13. Haga Y., Hiroshima K., Iyoda A. et al. Ki-67 Expression and Prognosis for Smokers With Resected Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1727-33.
14. Maddau C., Confortini M., Bisanzi S. et al. Prognostic significance of p53 and Ki-67 antigen expression in surgically treated non-small cell lung cancer: immunocytochemical detection with imprint cytology *Am J Clin Pathol* 2006; 125 (3): 425-31.
15. Туманский В.А., Шевченко А.И., Колесник А.П. и др. Показатели пролиферативной активности опухоли у больных с ранними стадиями немелкоклеточного рака легкого. *Патологія* 2010; 7(2): 81-4.
16. Ahn H.K., Jung M., Ha S.Y. et al. Clinical significance of Ki-67 and p53 expression in curatively resected non-small cell lung cancer. *Tumour Biol* 2014; 35 (6): 5735-40.
17. Kazuhiro T., Tomonori T., Tomayoshi H. Ki-67 is a strong prognostic marker of non-small cell lung cancer when tissue heterogeneity is considered. *BMC Clinical Pathology* 2014; 14: 23.

18. Martin B., Paesmans M., Mascaux C. et al. Ki-67 expression and patients survival in lung cancer: systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* 2004; 91 (12): 2018-25.
19. Tsubokawa F., Nishisaka T., Takeshima Y., Inai K. Heterogeneity of expression of cytokeratin subtypes in squamous cell carcinoma of the lung: with special reference to CK14 overexpression in cancer of high-proliferative and lymphogenous metastatic potential. *Pathol. Int* 2002; 52 (4): 286-93.
20. Daisuke M., Ryota M., Tomohiko M. et al. Ki-67 labeling index affects tumor infiltration patterns of lung squamous cell carcinoma. *Molecular medicine reports* 2015; 12: 7303-09.
21. Стадник І.В. Роль трансмембранного потенціалу і циклін-залежних кіназ у контролі проліферації та диференціації клітини. *Вісник Львівського університету. Серія біологічна* 2014; 64: 33–51.
22. Peyressatre M., Prével C., Pellerano M., Morris M. C. Targeting Cyclin-Dependent Kinases in Human Cancers: From Small Molecules to Peptide Inhibitors. *Cancers* 2015; 7: 179-237.
23. Gautschi O., Ratschiller D., Gugger M. et al. Cyclin D1 in non-small cell lung cancer: a key driver of malignant transformation. *Lung Cancer* 2007; 55 (1): 1-14.
24. Alao J. P. The regulation of cyclin D1 degradation: roles in cancer development and the potential for therapeutic invention. *Molecular Cancer* 2007; 6: 24.
25. Mishina T., Dosaka-Akita H., Kinoshita I. et al. Cyclin D1 expression in non-small-cell lung cancers: its association with altered p53 expression, cell proliferation and clinical outcome. *Br. J. Cancer* 1999; 80 (8): 1289-95.
26. Radović S., Babić M., Dorić M. et al. Non-small cell lung carcinoma: cyclin d1, bcl-2, p53, ki-67 and her-2 proteins expression in resected tumors. *Bosnian journal of basic medical sciences* 2007; 7 (3): 205-11.
27. Bombi J. A., Martínez A., Ramírez J. et al. Ultrastructural and Molecular Heterogeneity in Non-Small Cell Lung Carcinomas: Study of 110 Cases and Review of the Literature. *Ultrastructural Pathology* 2002; 26 (4): 211-18.
28. Qiuling S., Yuxin Z., Suhua Z. et al. Cyclin D1 gene polymorphism and susceptibility to lung cancer in a Chinese population. *Carcinogenesis* 2003; 24 (9): 1499-1503.
29. Catarino R., Coelho A., Nogueira A. et al. Cyclin D1 polymorphism in non-small cell lung cancer in a Portuguese population. *Cancer Biomarkers* 2012; 12 (2): 65-72.
30. Cakina S., Gulyasar T., Ozen A. et al. Relationship between cyclin D1 (A870G) gene polymorphism and lung cancer. *Indian J of Biochemistry & Biophysics* 2013; 50: 233-6.
31. Gautschi O., Ratschiller D., Gugger M. et al. Cyclin D1 in non-small cell lung cancer: a key driver of malignant transformation. *Lung Cancer* 2007; 55 (1): 1-14.
32. Кобяков Д.С., Лазарев А.Ф., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Ядрышковы организаторы в Ki-67 позитивных клетках плоскоклеточного рака легкого: клинико-морфологические параллели и выживаемость. *Сибирский онкологический журнал* 2015; 2: 58–63.
33. Лисачев П.Д., Пустыльняк В.О., Штарк М.Б. Mdm2–зависимая регуляция экспрессии p53 при долговременной потенциации. *Бюллетень биол и мед* 2014; 9: 317-9.
34. Toyooka S., Tsuda T., Gazdar A.F. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Human mutation* 2003; 21: 229-39.
35. apellozzi V. L. Role of immunohistochemistry in the diagnosis of lung cancer. *J. bras. pneumol* 2009; 35 (4): 375-82.
36. Zheng J., Shu Q., Li Z.H. et al. Patterns of p53 mutations in squamous cell carcinoma of the lung. Acquisition at a relatively early age. *Am J Pathol* 1994; 145 (6): 1444-9.
37. Midgley C.A., Lane D.P. P53 protein stability in tumor cells is not determined by mutation but is dependent on Mdm2 binding. *Oncogene* 1997; 15 (10): 1442–8.
38. Jeong S.H., Lee H.W., Han J.H. et al. Low expression of Bax predicts poor prognosis in resected nonsmall cell lung cancer patients with non-squamous histology. *Jpn J Clin Oncol* 2008; 38 (10): 661-9.
39. Grossi F., Loprevite M., Chiaramondia M. et al. Prognostic significance of K-ras, p53, bcl-2, PCNA, CD34 in radically resected non-small cell lung cancers. *Eur J Cancer* 2003; 39 (9): 1242-50.
40. Mitsudomi T., Hamajima N., Ogawa M. et al. Prognostic significance of p53 alterations in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Clin Cancer Res* 2000; 6 (10): 4055-63.
41. Porebska J., Wyrodek E., Kosacka M. et al. Apoptotic markers p53, Bcl-2 and Bax in primary lung cancer. *In Vivo* 2005; 92 (7): 1253-60.
42. Moldvay J., Strausz J., Egerváry M., et al. P53 Expression in stage I squamous cell lung cancer. *Pathology & Oncology Research* 1998; 4 (1): 8-13
43. Steels E., Paesmans M., Berghmans T., et al. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur Respir J* 2001; 18 (4): 705-19.
44. Ulukus E.C., Kargi H.A., Sis B., et al. Survivin expression in non-small-cell lung carcinomas: correlation with apoptosis and other apoptosis-related proteins, clinicopathologic prognostic factors and prognosis. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15 (1): 31-7.
45. Колеснік О.П., Шевченко А.І., Туманський В.О. Вплив рівня експресії Ki-67 та p53 у первинній пухлині на виживаність хворих із плоскоклітинним раком легені I-II стадій. *Науковий вісник Ужгородського університету, Медицина* 2013; 3 (48): 113-8.
46. Lee J. S., Yoon A., Kalapurakal S. K., et al. Expression of p53 oncoprotein in non-small-cell lung cancer: a favorable prognostic factor. *Journal of Clinical Oncology* 1995; 13 (8): 1893-1903.
47. Uramoto H., Sugio K., Oyama T., et al. Expression of the p53 Family in Lung Cancer. *Anticancer research* 2006; 26 (3A): 1785-90.
48. Levrero M., De Laurenzi V., Costanzo A., et al. The p53/p63/p73 family of transcription factors: overlapping and distinct functions. *J Cell Sci* 2000; 113 (Pt 10): 1661-70.
49. Keyes W. M., Wu Y., Vogel H., et al. P63 deficiency activates a program, of cellular senescence and leads to accelerated aging. *Genes Develop* 2005; 19 (17): 1986-99.
50. Martynova E., Pozzi S., Basile V., et al. Gain-of-function p53 mutants have widespread genomic locations partially overlapping with p63. *Oncotarget* 2012; 3 (2): 132-43.
51. Neilsen P.M., Noll J.E., R.J., et al. Mutant p53 uses p63 as a molecular chaperone to alter gene expression and induce a pro-invasive secretome. *Oncotarget* 2011; 2 (12): 1203-17.
52. Senoo M., Pinto F., Crum C. P., McKeon F. P63 is essential for the proliferative potential of stem cells in stratified epithelia. *Cell* 2007; 129 (3): 523-36.
53. Rektman N., Ang D.C., Sima C.S., et al. Immunohistochemical algorithm for differentiation of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma based on large series of whole-tissue sections with validation in small specimens. *Mod Pathol* 2011; 24 (10): 1348-59.
54. Khayyata S., Yun S., Pasha T., et al. Value of P63 and CK5/6 in distinguishing squamous cell carcinoma from adenocarcinoma in lung fine-needle aspiration specimens. *Diagn Cytopathol* 2009; 37 (3): 178-83.
55. Shimada Y., Ishii G., Nagai K., et al. Expression of podoplanin, CD44, and p63 in squamous cell carcinoma of the lung. *Cancer Sci* 2009; 100 (11): 2054-59.
56. Kargi A., Gurel D., Tuna B. The diagnostic value of TTF-1, CK 5/6, and p63 immunostaining in classification of lung carcinomas. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2007; 15 (4): 415–20.
57. Massion P.P., Taflan P.M., Jamshedur Rahman S.M., et al. Significance of p63 amplification and overexpression in lung cancer development and prognosis. *Cancer Res* 2003; 63 (21): 7113-21.
58. Фільченков О.О., Сройка Р.С. Апоптоз і рак: від теорії до практики. Тернопіль: ТДМУ; 2006.
59. Walker C., Robertson L., Myskow M.W., Dixon G.R. Expression of the Bcl-2 protein in normal and dysplastic bronchial epithelium and in lung carcinomas. *Br J Cancer* 1995; 72 (1): 164-69.
60. Shibata Y., Hidaka S., Tagawa Y., Nagayasu T. Bcl-2 protein expression correlates with better prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Anticancer Research* 2004; 24 (3b): 1925-28.

61. Ghosh M., Crocker J., Morris A.G. CD40 and Bcl2 expression in squamous cell carcinoma of the lung: correlation with apoptosis, survival, and other clinicopathological factors. *J Pathol* 1999; 189 (3): 363-67.
62. Groeger A.M., Esposito V., De Luca A., et al. Prognostic value of immunohistochemical expression of p53, bax, Bcl-2 and Bcl-x in resected non-small cell lung cancers. *Histopathology* 2004; 44 (1): 54-63.
63. Poleri C., Morero J.L., Nieva B., et al. Risk of recurrence in patients with surgically resected stage I nonsmall cell lung carcinoma: histopathologic and immunohistochemical analysis. *Chest* 2003; 123 (6): 1858-67.
64. Лазарев А.Ф., Кобяков Д.С., Авдалян А.М., и др. Иммунофенотип p53/bcl-2 и пролиферативная активность рака легкого. *Сибирский онкологический журнал* 2009; Прилож. 2: 116-17.

---

**АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ**

**Борис Н. Филенко**

г. Полтава, ул. Шевченка, 23,  
ВГУЗУ «УМСА», кафедра патологической  
анатомии с секционным курсом  
+38(05322) 28684  
patomorphology@mail.ru,

Nadesłano: 10. 02. 2016

Zaakceptowano: 20. 04. 2016