

## ГИРАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ (ПО УРОВНЮ TOPOISOMERASE II $\alpha$ ) И КОЛИЧЕСТВО КЛЕТОК В S-ФАЗЕ КЛЕТОЧНОГО ЦИКЛА (ПО ДАННЫМ БРОМДЕЗОКСИУРИДИНОВОЙ (BRDU) МЕТКИ) В ЛЕЙОМИОСАРКОМЕ ТЕЛА МАТКИ

<sup>1</sup>Авдалян А.М., <sup>1</sup>Бобров И.П., <sup>2</sup>Климачев В.В., <sup>1</sup>Круглова Н.М., <sup>1</sup>Лазарев А.Ф.

<sup>1</sup>Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул,  
e-mail: ashot\_avdalyan@mail.ru;

<sup>2</sup>Алтайский медицинский университет, Барнаул, e-mail: pathology\_agmu@mail.ru

Целью исследования стало определение уровня экспрессии фермента – гиразы Topoisomerase II $\alpha$  (ТОРОII $\alpha$ ) и пролиферативной активности по данным активности бромдезоксипуридина (BrdU) при лейомиосаркоме тела матки (ЛМС, 66 случаев) в сопоставлении с неизменным миометрием (НМ), опухолью с неясным злокачественным потенциалом (STUMP, 12 случаев) и лейомиомой (ЛМ, 46 случаев). Использовали иммуногистохимический способ выявления ТОРОII $\alpha$  и BrdU. Полученные данные показали, что в НМ и простой ЛМ BrdU не выявлялся, а активность фермента ТОРОII $\alpha$  была низкой. В то же время отмечали экспоненциальный рост активности фермента и клеток в S-фазе цикла от клеточной ЛМ к ЛМС. По мере увеличения степени злокачественности саркомы отмечали и рост показателей изучаемых маркеров. Таким образом, возможно говорить, что оценка числа S-фракции клеток и активности ТОРОII $\alpha$  в НМ, ЛМ, STUMP и ЛМС тела матки может служить относительно простым и надежным способом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гладкомышечных опухолей тела матки, а определение активности фермента может быть использовано для определения степени химиорезистентности опухоли в комплексном лечении больных ЛМС тела матки.

**Ключевые слова:** лейомиома, STUMP, лейомиосаркома, Topoisomerase II $\alpha$ , BrdU

**Введение.** Лейомиосаркома (ЛМС) тела матки является относительно редкой злокачественной опухолью тела матки, заболеваемость которой в США составляет 0,64 на 100000 населения [1]. По данным отечественных исследователей в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, ежегодно регистрируется до 16 впервые выявленных больных злокачественной неоплазией данной локализации [2]. В Алтайском крае за период с 1996 по 2009 г. было выявлено 165 первичных больных ЛМС тела матки. До настоящего времени остается дискуссионным вопрос о критериях выживаемости больных ЛМС тела матки, а по данным различных авторов, 5-летняя выживаемость колеблется от 18,8 до 65% [3, 4]. Достаточно известным фактом является влияние на выживаемость больных злокачественными опухолями многих (если не всех) локализаций пролиферативной активности опухолевых кле-

ток, которую возможно определять целым рядом методик: подсчетом митотической активности, проточной плоидометрией и иммуногистохимическим определением уровня экспрессии белка Ki-67 [5, 6]. Однако золотым стандартом исследования пролиферативной активности опухоли считается количественный подсчет фракции клеток, синтезирующих ДНК (S-фракция) при помощи витальной инкорпорации опухоли радиоактивными изотопами (например <sup>3</sup>H-тимидин). Стоит сказать, что данный метод трудно воспроизводим в клинике из-за технических сложностей и радиоактивной опасности [7, 8]. Иммуногистохимический способ выявления клеток, синтезирующих ДНК при помощи бромдезоксипуридиновой (BrdU) метки, был введен относительно недавно. Harms G. и соавт., в 1986 г., а ранее Gratzner H.G. опубликовали данные о том, что методика относительно инкорпорации

радиоактивными изотопами проста и надежна и абсолютно сопоставима с радиоактивным методом. Вместе с тем данных об иммуногистохимическом определении S-фракции опухолевых клеток по данным иммуногистохимического определения BrdU в ЛМС тела матки нет.

Общеизвестным фактом является то, что ЛМС тела матки практически нечувствительна ко многим известным химиотерапевтическим средствам [9, 10]. Вместе с тем достаточно известным фактом, влияющим на чувствительность опухолевых клеток к терапии, является экспрессия фермента – гиразы топоизомеразы IIα (ТОРОIIα). Обобщая фундаментальные литературные данные, можно говорить, что функция ДНК топоизомеразы II – одна из ключевых в предупреждении спутывания двунитчатой ДНК во время таких процессов, как репликация, рекомбинация и транскрипция [11, 12]. Исследование активности белка с успехом применяется в практической онкологии для определения химиорезистентности опухоли, при определении риска развития метастазов, прогноза при колоректальном раке, раке молочной железы [13, 14]. Однако данных по определению активности фермента в гладкомышечных опухолях тела матки в литературе нет.

Исходя из вышеизложенного, целью данного исследования стало иммуногистохимическое определение уровня экспрессии фермента – гиразы Topoisomerase IIα и пролиферативной активности по данным активности бромдезоксипридина при лейомиосаркоме в сопоставлении с неизменным миометрием и доброкачественными гладкомышечными опухолями тела матки.

### Материалы и методы

Материалом для работы служили удаленные матки от пациенток с клиникой быстрорастущей опухоли тела матки (боли, кровотечения, двукратное и более увеличение по данным УЗИ в течение года) за период 1996–2009 гг. в Алтайском крае. В случае ЛМС наиболее часто использо-

вали экстирпацию матки с шейкой и придатками (86,4%). В исследование вошли 66 случаев ЛМС тела матки у прооперированных больных с известным прогнозом. Средний возраст пациенток ЛМС составил  $52,1 \pm 1,3$  (min. 23; max. 77; moda 50). Практически 80% больных ЛМС были пре- и менопаузального возраста. Оставшаяся часть больных были репродуктивного возраста, прооперированы во вторую половину менструального цикла. Единичный опухолевый узел обнаруживали в 89,4% случаев, более 1-го – в 10,6%. Во всех случаях исследовали прилежащий неизмененный миометрий (НМ; не менее 1 см от опухоли). Степень злокачественности определяли по 3-степенной (G1-3) системе, предложенной французским противораковым центром (FNCLCC), коррелирующей с выживаемостью больных саркомами различных локализаций, включающих в себя дифференцировку, митотическую активность и массивность некрозов и имеющей выражение в балльной оценке совокупности этих критериев [15]. Стадия заболевания по классификации FIGO распределилась следующим образом: I – 65,2% (43 случая), II – 34,8% (23 случая). Случаев с III и IV стадией процесса в исследование не включили. Кроме того, для сопоставления в анализ включили 46 узлов лейомиом (ЛМ) от 18 больных (22 лейомиом простых, 24 лейомиомы клеточных с митотической активностью). Единичный опухолевый узел встречали всего в 29,5% случаях ЛМ. Средний возраст больных ЛМ составил  $47,5 \pm 1,2$  (min. 27; max. 61; moda 46). Кроме того, в исследование вошли 12 опухолей с неясным злокачественным потенциалом (STUMP). Единичный опухолевый узел был выявлен в половине случаев. Средний возраст больных STUMP составил  $46,6 \pm 2,1$  (min. 34; max. 59; moda 43). Для патогистологического исследования использовали рутинные методики: гематоксилин и эозин, Ван-Гизон, железный гематоксилин по Гейнденгайну. Для иммуногистохимического анализа ис-

пользовали антитела к BrdU, клон Bu20a «ДАКО» в разведении не более 1:50. Для предобработки использовали раствор BrdU (Sigma В 5002,7 mg/ml saline; Sigma), который вводили в маточную артерию и инкубировали при температуре 37 °С 24 часа. Далее, вместо предобработки 2М HCL и последующим применением протеазы по Harms G. et al., 1986, мы использовали обработку в цитратном буфере с рН 6,0 в модификации Tang X. et al., 2007 [16] и Muskhelishvili L. et al., 2003 [17]. Для выявления экспрессии ТРОП $\alpha$  использовали антитела клона Ki-S1 («ДАКО») в разведении 1:150. Полученный результат для обоих маркеров оценивали полуколичественно в процентах. Использовалась система визуализации BioGenex Super Sensitive Polymer-HRP Detection System/

DAB. Статистическую обработку проводили при помощи компьютерной программы STATISTICA 6.0.

### Полученные результаты

Полученные данные показали, что окрашивание клеток BrdU имело свои особенности выпадения хромогена в кариоплазме в виде мелкогранулярных структур и таких же гранул в нуклеоле ядра, напоминающих  $^3\text{H}$ -тимидиновую радиоизотопную метку. В НМ мы не находили клеток с положительной BrdU-меткой. Следует отметить, что в ряде работ по исследованию неизменной ткани почки, щитовидной железы и печени уровень BrdU-метки не превысил 0,5% в гепатоцитах и фолликулах [18, 19]. Уровень активности ТРОП $\alpha$  был низок и не превысил  $0,2\% \pm 0,03$  (таблица).

Активность ТРОП $\alpha$  и степень BrdU-метки в гладкомышечных клетках НМ, различных типов ЛМ, STUMP и ЛМС различной степени злокачественности

Объект исследования		ТРОП $\alpha$	BrdU
НМ (n = 94)		0,2% $\pm$ 0,03 (min – 0,01: max – 0,4)	-
ЛМ простая (n = 22)		0,3% $\pm$ 0,1 (min – 0,1: max – 1,1)	-
ЛМ клеточная (n = 24)		2,2% $\pm$ 0,9* (min – 0,9: max – 4,4)	0,3% $\pm$ 0,08* (min – 0,1: max – 0,5)
STUMP (n = 12)		4,1% $\pm$ 1,3 (min – 0,5: max – 16,5)	0,5% $\pm$ 0,1 (min – 0,3: max – 1,4)
ЛМС	G1 n = 30	11,6% $\pm$ 4,1* (min – 0,5: max – 18)	1,4% $\pm$ 0,2 (min – 1: max – 2,5)
	G2 n = 17	16,5% $\pm$ 3,3* (min – 9,4: max – 38,9)	4,5% $\pm$ 1,3* (min – 1,4: max – 12)
	G3 n = 19	42,4% $\pm$ 8,7* (min – 8,7: max – 78)	8,3% $\pm$ 1,9* (min – 0,9: max – 28)

Примечание: знаком \* отмечены достоверные различия в данных при  $p < 0,05$ .

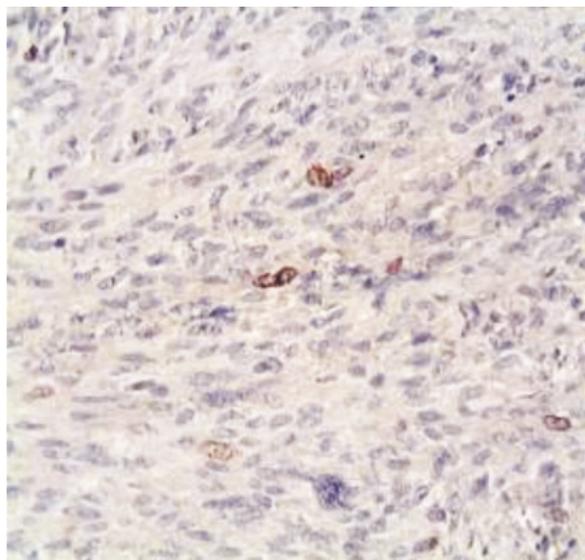
В простой ЛМ BrdU-метка отсутствовала, вероятно из-за отсутствия и/или крайне низкого числа клеток в S-фазе цикла, что соответственно говорит о низкой

пролиферативной активности ЛМ. Уровень экспрессии ТРОП $\alpha$  возрастал относительно НМ до  $0,3\% \pm 0,1$ , хотя отличия по отношению к НМ статистически недо-

стоверны ( $p = 0,2$ ; см. таблицу). Невысокий уровень активности белка логично отражает и низкую потребность в ферменте – гиразе, необходимом в процессах клеточного деления.

В ЛМ клеточной количество клеток в S-фазе митотического цикла возрастало и составило  $0,3\% \pm 0,08$  (см. таблицу). Активность ТРОП $\alpha$  также значимо возрастало уже до  $2,2\% \pm 0,9$  (см. таблицу). Увеличение активности белков, вероятно, соответствовала росту пролиферативной активности клеток ЛМ клеточной относительно простой ЛМ с более высокой потребностью в ТРОП $\alpha$  для распутывания двунитчатой ДНК в процессе рекомбинации, репликации и транскрипции.

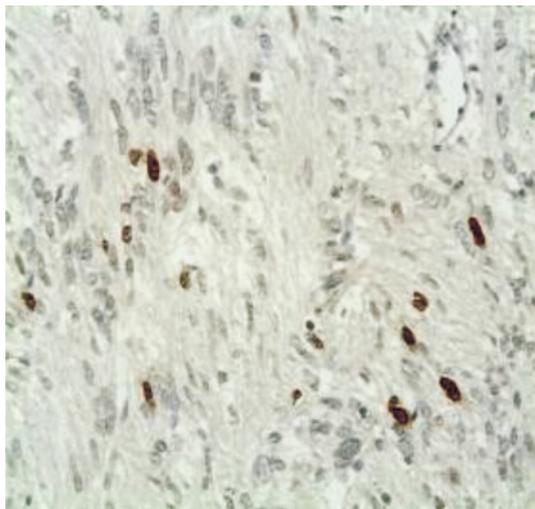
В STUMP уровень BrdU-метки возрастал до  $0,5\% \pm 0,1$  ( $p = 0,002$ ). Гранулы хромогена становились крупнее относительно ЛМ клеточной, около половины случаев были со смешанным нуклеолярно-кариоплазматическим характером распределения хромогена (см. таблицу; рис. 1). Уровень экспрессии белка ТРОП $\alpha$  сопряженно возрастал до  $4,1\% \pm 1,3$  ( $p = 0,01$ ; рис. 4). Увеличение активности фермента, с одной стороны, отражает увеличение количества пулов клеток с делением ДНК, а с другой, косвенно может отражать нарастающие критические изменения генома, требующие все большей экспрессии для распутывания нити ДНК, в том числе и репликации ДНК в клетках с уже критическим накоплением мутаций.



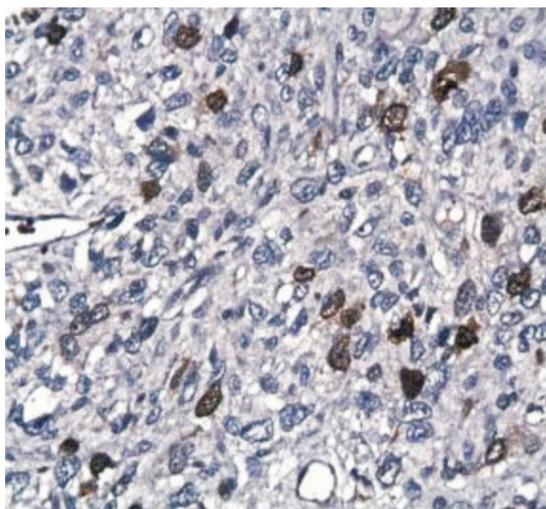
*Рис. 1. Бромдезоксипуридиновая метка в клетках гладкомышечной опухоли с неясным злокачественным потенциалом, не превышающая 1,9%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB;  $\times 400$*

В ЛМС без учета степени злокачественности уровень экспрессии BrdU экспоненциально возрастал и составил  $4,4\% \pm 0,06$ , статистический эксцесс 0,9 (min 0,1%; max 28%). При низкой степени злокачественности саркомы степень экспрессии BrdU была  $1,4\% \pm 0,2$ , при G2 –  $4,5\% \pm 1,3$ , а при G3 мы находили наибольшую степень экспрессии, составляющую  $8,3\% \pm 1,9$  (см. таблицу; рис. 2, 3).

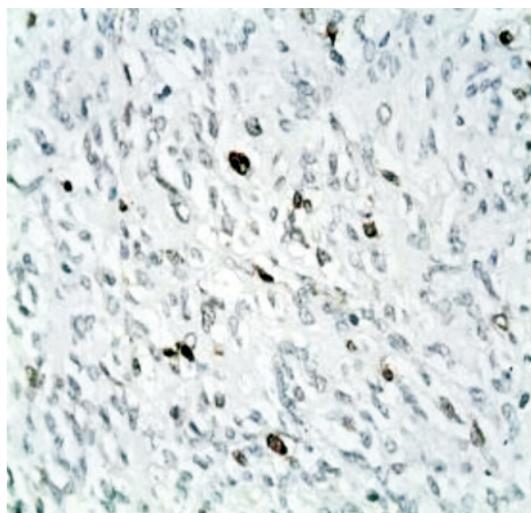
Специфика окраски DAB-хромогеном приобретала глыбчатый, в подавляющем большинстве, нуклеолярно-кариоплазматический характер распределения с невыраженным фоном. Увеличение числа клеток, находящихся в S-фазе митотического цикла, отражает рост пролиферативной активности по мере увеличения степени злокачественности ЛМС.



*Рис. 2. Бромдезоксидуриновая метка в клетках лейомиосаркомы низкой степени злокачественности (G1), составляющая 6,1%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; x400*



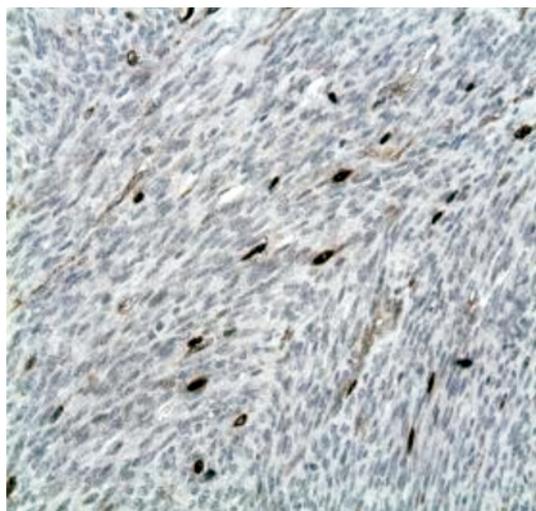
*Рис. 3. Интенсивная бромдезоксидуриновая метка в клетках лейомиосаркомы высокой степени злокачественности (G3), составляющая 17,4%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; x400*



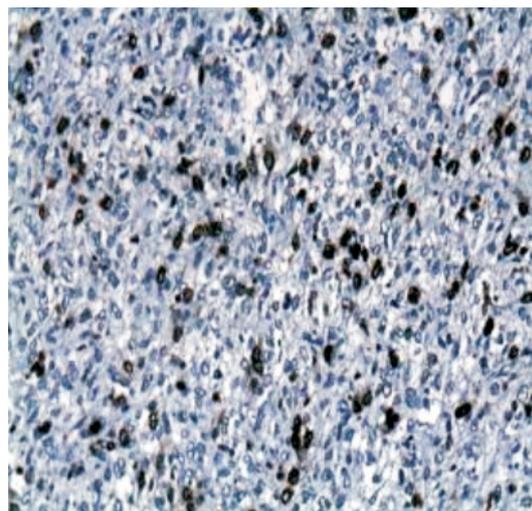
*Рис. 4. Активность ТРОПb в клетках гладкомышечной опухоли с неясным злокачественным потенциалом – не превышает 5%. Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; x400*

Характерно, что уровень экспрессии ТРОПb клеток ЛМС также экспоненциально возрастал по мере увеличения степени злокачественности опухоли. Так, в

случае G1 уровень экспрессии белка был  $11,6\% \pm 4,3$ , а при ЛМС G3 уровень экспрессии возрастал до  $42,4\% \pm 8,7$  ( $p = 0,0003$ ; см. таблицу; рис. 5, 6).



*Рис. 5. Увеличение активности ТОРОIIα в клетках лейомиосаркомы низкой степени злокачественности (G1) до 10,7%.  
Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; x200*



*Рис. 6. Гиперэкспрессия ТОРОIIα в клетках лейомиосаркомы высокой степени злокачественности (G3) до 42,4%.  
Иммуногистохимический метод, хромоген DAB; x200*

Возможно, что при увеличении опухолевой анаплазии (и соответственно злокачественности) возникает множество топологических затруднений при репликации и транскрипции ДНК (возможно мутированной), требующих все большей активности фермента для продолжения процессов клеточного деления.

#### **Выводы**

Таким образом, полученные данные позволяют говорить, что в гладких мышцах НМ и простых ЛМ клетки, находящиеся в S-фазе либо отсутствуют совсем, либо их количество крайне низко и не обнаруживается при помощи иммуногистохимического метода. Вместе с тем активность фермента – гиразы ТОРОIIα – обнаруживалась на относительно низком уровне, что вероятно обусловлено практически полным отсутствием процессов репликации, рекомбинации, где активность белка наиболее выражена. В ЛМ клеточной и STUMP мы находили экспоненциальный рост количества клеток в S-фазе цикла с увеличением активности ТОРОIIα. Наибольшее количество синтезирующих ДНК клеток с гиперактивностью

фермента ТОРОIIα мы находили в ЛМС, причем по мере увеличения степени злокачественности отмечали и рост метки изучаемых маркеров. Таким образом, мы отмечали практически экспоненциальный рост экспрессии BrdU и ТОРОIIα в цепочке от НМ, ЛМ простой и клеточной до ЛМС различной степени злокачественности, и соответственно, увеличения клеток в S-фазе цикла, пролиферативной активности с нарастанием спутываний нити ДНК, требующих большей активности фермента ТОРОIIα. Обобщая полученные данные, можно говорить, что использование иммуногистохимического способа оценки числа S-фракции клеток в гладких мышцах НМ, простой ЛМ, STUMP и ЛМС тела матки при помощи анти-бромдезоксисуридиновых антител может служить относительно простым и надежным способом для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных гладкомышечных опухолей тела матки и войти в «золотой стандарт» определения пролиферативной активности в качестве альтернативы радиоизотопному методу <sup>3</sup>H-тимидиновой метки. Определение активности фермента ТОРОIIα может быть

использовано для определения степени химиорезистентности опухоли в комплексном лечении больных ЛМС тела матки.

#### Список литературы

1. Harlow B.L., Weiss N.S., Lofton S. The epidemiology of sarcomas of the uterus // *J. nat. Canc. Inst.* – 1986. – Vol. 76, №3. – P. 399–402.
2. Лазарева Н.И., Кузнецов В.В., Захарова Т.И. Клиническая онкогинекология // Руководство для врачей // под ред. В.П. Козаченко. – М.: Медицина, 2005. – С. 178–220.
3. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas / J. Coindre, P. Terrier, L. Guillou, V. Doussal, F. Collin, D. Ranchere, X. Sastre, M. Vilain, F. Bonichon, B. Bui // *Cancer.* – 2001. – Vol. 19, № 10. – P. 1914–1926.
4. Uterine sarcoma: twenty-seven years of experience / L. Livi, F. Paiar, N. Shah, P. Blake, A. Villanucci, G. Amunni, R. Barca, I. Judson, N. Lodge, E. Meldolesi, G. Simontacchi, G. Piperno, A. Galardi, S. Scoccianti, G.P. Biti, C. Harmer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2003. – Vol. 57, №5. – P. 1366–1373.
5. Факторы прогноза и тактика лечения больных лейомиосаркомой матки / И.П. Гагуа, В.В. Кузнецов, Н.И. Лазарева, В.М. Нечушкина, Т.И. Захарова, Ж.А. Завольская // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* – 2007. – Т. 18, № 3. – С. 23–31.
6. The prognostic significance of stage, tumor size, cellular atypia and DNA ploidy in uterine leiomyosarcoma / R.R. Nordal, G.B. Kristinsen, J. Kaern, A.E. Stenwig, E.O. Pettersen, C.G. Trope // *Acta oncol.* – 1995. – Vol. 34. – P. 797–802.
7. Gratzner H.G. Monoclonal antibody to 5-bromo- and 5-iododeoxyuridine: A new reagent for detection of DNA replication // *Science.* – 1982. – Vol. 218. – Issue 4571. – P. 474–475.
8. Harms G., van Goor H., Koudstaal J., de Ley L., Hardonk M.J. / Immunohistochemical demonstration of DNA-incorporated 5-bromodeoxyuridine in frozen and plastic embedded sections // *Histochemistry.* – 1986. – Vol.85, №2 – P. 139–143.
9. Harry V.N., Narayansingh G.V., Parkin D.E. Uterine leiomyosarcomas: a review of the diagnostic and therapeutic pitfalls // *Obstet. and Gynecol.* – 2007. – №9. – P.88–94.
10. Phase II study of mitomycin, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced uterine leiomyosarcoma: a Gynecologic Oncology Group study / J.H. Edmonson, J.A. Blessing, J.A. Cosin, D.S. Miller, D.E. Cohn, J. Rotmensch // *Gynecol. Oncolog.* – 2002. – Vol.85. – P. 507–510.
11. Osheroff N., Bjornsti M. DNA Topoisomerase Protocols. Volume II: Enzymology and Drugs. – Springer, 2001. – P. 352.
12. RNAi analysis reveals an unexpected role for topoisomerase II in chromosome arm congression to a metaphase plate / C. Chang, S. Goulding, W. Ernshtawn, M. Carmena // *J. Cell. Scien.* – 2003. – Vol. 116 – P. 4715–4726.
13. Jarvinen T.H., Tanner M., Rantanen V., Barlund M., Borg A. Amplification and deletion of topoisomerase IIa associate with ErbB-2 amplification and affect sensitivity to topoisomerase II inhibitor doxorubicin in breast cancer // *Am. J. Pathol.* – 2000. – Vol. 156. – P. 839–847.
14. Murphy K.J., Nielson K.R., Albertine K.H. Defining a Molecularly Normal Colon // *Histochem. Cytochem.* – 2001. – Vol.49, №5. – P. 667–668.
15. Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer. Standards, Options, et Recommandations. Sarcomes des Tissus Mous et Ostéosarcomes, – Vol. 1, 1-st edition. Paris: Arnette Blackwell, 1995. – P. 6–113.
16. Antigen-Retrieval Procedure for Bromodeoxyuridine Immunolabeling with Concurrent Labeling of Nuclear DNA and Antigens Damaged by HCl Pretreatment / X. Tang, L. Fal. Douglas, X. Li, T. Lane, M.B. Luskin // *J. of Neuroscience.* – 2007. – Vol. 27, №22. – P. 5837–5844.
17. Muskhelishvili L., Latendresse J.R., Kodell R.L., Henderson E.B. / Evaluation of Cell Proliferation in Rat Tissues with BrdU, PCNA, Ki-67(MIB-5) Immunohistochemistry and In Situ Hybridization for Histone mRNA // *J. Histochem. Cytochem.* – 2003. – Vol.51, №12. – P. 1681–1688.
18. Influence of hemithyroidectomy on bromodeoxyuridine incorporation into DNA of rat thyroid follicular cells / A. Gesing, M. Karbovnik, E. Sewerinek, J. Jagiela, A. Lewinski // *Endocr. regul.* – 2001. – Vol. 35. – P. 25–30.
19. Quantitative fluorescence imaging approach for the study of polyploidization in hepatocytes / E. Lamas, D. Chassoux, J. Decaux, C. Brechet, P. Debey // *J. histochem. and cytochem.* – 2003. – Vol. 51, №3. – P. 319–330.

#### Рецензенты:

Талалаев Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, зав. кафедрой гистологии ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул;

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., профессор кафедры патологической анатомии с секционным курсом. ГОУ ВПО «Алтайский государственный медицинский университет», Барнаул.

**THE GYRASES ACTIVITY (ON A LEVEL TOPOISOMERASE II)  
AND QUANTITY OF CAGES IN A S-PHASE OF A CELL-LIKE  
CYCLE (UNDER THE DATA BROMODEZOXYURIDINE (BRDU)  
LABEL) IN A LEIOMYOSARCOMA OF THE UTERI**

**<sup>1</sup>Avdalyan A.M. , <sup>1</sup>Bobrov I.P. , <sup>2</sup>Klimatchev V.V. , <sup>1</sup>Kruglova N.M., <sup>1</sup>Lazarev A.F.**

*<sup>1</sup>Altai branch of ROSC N.N. Blochin, RAMS, Barnaul,*

*e-mail: ashot\_avdalyan@mail.ru;*

*<sup>2</sup>Altai medical university, Barnaul,*

*e-mail: pathology\_agmu@mail.ru*

The aim of the research is to determine the expression level of gyrase ferment Topoisomerase II $\alpha$  (ТОПОII $\alpha$ ) and proliferative activity based on the bromdeoxyuridine activity (Brdu) in case of uterine body leiomyosarcoma (UBL, 66 cases) as compared to unaltered myometrium (UM), tumor with unclear malignant potential (STUMP, 12 cases) and leiomyoma (LM, 46 cases). Immunohistochemical method for revelation of TOPOII $\alpha$  and Brdu was utilized. The data obtained demonstrated that in UM and ordinary LM Brdu had not been revealed, and TOPOII $\alpha$  ferment activity was low. At the same time the study revealed exponential increase in the ferment activity and cells in S-stage of the cycle from cellular LM to UBL. With increase in sarcoma malignity degree the growth of the markers under study was noted as well. Thus, it is possible to say that assessment of the number of S-fractions of cell and TOPOII $\alpha$  activity in uterine body UM, LM, STUMP and UBL may serve as a relatively simple and reliable method for differential diagnostics of benign and malignant uterine body smooth muscle tumors, and ferment activity determination may be used for determination of the tumor chemoresistance level for complex treatment of patients with uterine body leiomyosarcoma.

**Keywords: leiomyosarcoma uteri, STUMP, Topoisomerase II $\alpha$ , BrdU**