

УДК 616.61-006.694-021.351(046)

ЭКСПРЕССИЯ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА BCL-2 ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

¹Черданцева Т.М., ¹Бобров И.П., ¹Климачев В.В., ¹Брюханов В.М., ²Лазарев А.Ф.

¹Алтайский государственный медицинский университет;

²Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: drakon@agmu.ru

Интерес к изучению маркеров апоптоза и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий и, несмотря на обилие работ по изучению ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР, полученные авторами данные противоречивы и поэтому характер иммуногистохимической экспрессии данного онкопротеина при РП нуждается в дальнейшем изучении. В работе изучена экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР). Материалом для исследования послужил операционный материал 49 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 1,3$ года. Мужчин было 29 (59,2%), женщин – 20 (40,8%). Экспрессия bcl-2 была изучена с помощью иммуногистохимического метода. Было установлено, что уровень ингибции апоптоза в 32 (65,3%) опухолях был низким, а в 17 (34,7%) – высоким. Показано, что экспрессия bcl-2 коррелировала с рядом клинико-морфологических прогностических факторов ПКР. Наиболее значимые взаимосвязи были обнаружены между экспрессией bcl-2, гистологическим типом опухоли ($r = 0,66$; $p = 0,03$) и наличием метастазов ($r = 0,37$; $p = 0,0001$). Отсутствие экспрессии bcl-2 в опухолях высоких степеней ядерной атипии по Фурману может указывать на вероятное возникновение регионарных и отдаленных метастазов.

Ключевые слова: рак почки, bcl-2, прогноз

EXPRESSION OF INHIBITOR OF APOPTOSIS BCL-2 IN RENAL – CELL CANCER

¹Cherdantseva T.M., ¹Bobrov I.P., ¹Klimachev V.V., ¹Brjuhanov V.M., ²Lazarev A.F.

¹The Altay state of medical university;

²The Altay branch GU «The N.N. Blohina Russian oncological centre of the¹ Russian Academy of Medical Science», Barnaul, e-mail: drakon@agmu.ru

Interest in the study of markers of apoptosis and including the expression of inhibitor of apoptosis of bcl-2 in renal cell cancer (RCC) is stored in recent decades, and in spite of the abundance of works on study of inhibitor of apoptosis of bcl-2 in ASM, obtained by the authors are contradictory and therefore the character of immunohistochemical expression of this онкопротеина the RP needs to be explored further. In this work we studied the expression of apoptosis inhibitor bcl-2 in renal – cell carcinoma (RCC). The object of our work, are the operative materials of 49 patients. The average patient age was $57,4 \pm 1,3$ years. Men were 29 (59,2%), women – 20 (40,8%). The expression of bcl-2 was studied by means of an immunohistochemical method. It was established that the level of inhibition of apoptosis in 32 (65,3%) tumors was low, and in 17 (34,7%) – high. It is shown that the expression of bcl-2 correlated with a number of clinico – morphological prognostic factors for PCR. The most significant relationships were found between the expression of bcl-2, histological type of tumor ($r = 0,66$; $p = 0,03$) and the presence of metastases ($r = 0,37$; $p = 0,0001$). The absence of bcl-2 expression in tumors of the high degrees of nuclear atypia in Фурману may indicate the likely emergence of regional and distant metastases. .

Keywords: renal cell carcinoma, bcl-2, prognosis

Интерес к изучению маркеров апоптоза и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР) сохраняется на протяжении последних десятилетий.

Роль bcl-2 в развитии и прогрессии ПКР не совсем ясна и остается спорной [1, 16]. По данным различных авторов, экспрессия данного маркера в карциномах почки колеблется от 32 до 80% [5]. Есть мнения, что сверхэкспрессия bcl-2 может играть роль в туморогенезе рака почки и резистентности к химиотерапевтическим препаратам и радиационной терапии [7]. По данным Gobe G. и соавт. (2002), в опухолях, где наблюдалась высокая экспрессия bcl-2 апоптоз не обнаруживался, а когда экспрессия этого белка была низка или не была найдена, отмечался увеличенный уровень апоптоза.

В ряде работ была изучена взаимосвязь экспрессии bcl-2 и степени анаплазии ПКР.

Zhang X. и соавт. (2000) обнаружили взаимосвязь между bcl-2 и градацией опухоли. По данным Гуторова С.Л. и соавт. (2007), при отсутствии экспрессии bcl-2 отмечалась тенденция к возрастанию степени анаплазии опухоли. Hindermann W. и соавт. (1997) показали, что для карциномы почки степени анаплазии G1 были характерны более высокие значения bcl-2, чем степеней G2-3. Этими авторами сделан вывод, что прогрессия рака почки от высокодифференцированного к низкодифференцированному сопровождается уменьшением экспрессии bcl-2. Аналогичные данные получили и другие исследователи [8]. В то же время Vasavada S.P. и соавт. (1998) не нашли ассоциации между экспрессией bcl-2 и градацией опухоли.

Исследованию взаимосвязи между активностью bcl-2 и клинической стадией опухоли посвящены немногочисленные работы. Oudard S. и соавт. (2002) обнару-

жили взаимосвязь высокой активности bcl-2 и низкой стадии заболевания. Сходные данные получили и другие авторы [8]. Однако другие авторы не обнаружили взаимосвязи экспрессии bcl-2 со стадией опухоли [13].

В некоторых исследованиях описаны особенности экспрессии bcl-2 в различных гистологических вариантах ПКР. По этим данным экспрессия bcl-2 была взаимосвязана с гистологическим типом опухоли [14]. Paraf F. и соавт. (1995) показали, что большинство карцином светлоклеточного варианта ПКР было отрицательно на данный маркер или в них содержались редкие положительные клетки, а все папиллярные карциномы были положительны для bcl-2. Другие авторы не обнаружили корреляции маркера с гистологическим типом опухоли [15]. Так, не было никакого существенного увеличения иммунореактивности белка bcl-2 в саркоматоидных компонентах опухолей, по сравнению с другими компонентами [9].

Имеются работы посвященные изучению маркера bcl-2 в первичных опухолях при метастазировании. По данным Лоран О.Б. и соавт. (2008), для местнораспространенного и метастатического РП не характерны высокие уровни белка bcl-2. При местнораспространенном РП отсутствие антиапоптотического фактора bcl-2 коррелирует с прогрессией заболевания. Аналогичные данные получил Шустичкий Н.А. (2007). Другие авторы не обнаружили взаимосвязи между экспрессией bcl-2 и возникновением метастазов [17].

Таким образом, несмотря на обилие работ по изучению ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР, полученные авторами данные противоречивы и поэтому характер иммуногистохимической экспрессии данного онкопротеина при РП нуждается в дальнейшем изучении.

Целью данной работы стало иммуногистохимическое выявление экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при ПКР и поиск взаимосвязей активности маркера с клинико-анатомическими факторами прогноза.

Материал и методы исследования

Изучен операционный материал 49 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 1,3$ года. Мужчин было 29 (59,2%), женщин – 20 (40,8%). По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак – 33; зернистоклеточный рак – 4; папиллярный рак – 11 и веретенноклеточный (саркоматоидный) рак – 1.

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I-IV) было выделено: I стадии (T1N0M0) соответствовали 27 (55%) наблюдения; II стадии (T2N0M0) 2 (4%) наблюдение; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 10 (20,5%)

и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) – 10 (20,5%). Степень злокачественности оценивали по Fuhrman S.A. и соавт (1982). Изученный материал включал 2 (4,2%) опухоли степени анаплазии G1; 17 (34,7%) опухолей степени анаплазии G2; 24 (49%) степени анаплазии G3 и 6 (12,2%) степени G4. В 18 случаях имелись отдаленные и регионарные метастазы, в 31 случае метастазы отсутствовали.

Материал фиксировали в 10%-м нейтральном забуференном формалине на протяжении 12–24 часов. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, на коллаген по ван Гизон.

Морфометрические исследования проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест – Морфология 5.2.

Уровень экспрессии молекулярно-биологического маркера Bcl-2 (клон 124, «ДАКО») определяли при помощи иммуногистохимического метода по рекомендованным производителями протоколам. При оценке иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания bcl-2 использовали полуколичественный метод: 0 баллов – отсутствие окрашивания; + (1 балл) – более 20% клеток со слабой интенсивностью окрашивания цитоплазмы; ++ (2 балла) – умеренное окрашивание цитоплазмы; +++ (3 балла) – более 20% с интенсивным окрашиванием цитоплазмы; ++++ (4 балла) – интенсивное окрашивание цитоплазмы более чем 80% клеток. В тех случаях, когда интенсивность окрашивания варьировалась, например от + (1 балл) до ++ (2 балла), получали среднее – 1,5 балла. Когда выявляли равномерное окрашивание цитоплазмы всех клеток, тогда цифра, характеризующая интенсивность окрашивания, была круглой: + (1), ++ (2), +++ (3) или ++++ (4 балла).

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 6.0. При нормальном распределении данных при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t – test Стьюдента), а если полученные данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро – Уилка $W = 0,89$, $p < 0,01$), то применяли тест Колмогорова – Смирнова или U-тест Манна – Уитни. Данные считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Результат ИГХ – выявления ингибитора апоптоза bcl-2 был представлен мелкосетчатым, зернистым или диффузным коричневым окрашиванием цитоплазмы опухолевых клеток. Среди всех исследованных больных вне зависимости от пола, возраста, варианта ПКР и т.д. разброс значений экспрессии онкопротеина bcl-2 был от 0 до 4 баллов.

В целом среднее значение индекса bcl-2 во всей группе составило $1,8 \pm 0,2$ балла, что, по нашему мнению, не является высоким значением. Было установлено, что уровень ингибиции апоптоза в 32 опухолях (65,3%) был низким, а в 17 (34,7%) – вы-

соким. При высоком уровне ингибиции апоптоза показатель bcl-2 в среднем составил $3,4 \pm 0,1$ балла. При низком уровне ингибиции апоптоза показатель был равен $1,0 \pm 0,1$ балла.

Сопоставление выраженности экспрессии bcl-2 с классическими клинико-анатомическими факторами прогноза при РП и позволило выявить некоторые взаимосвязи.

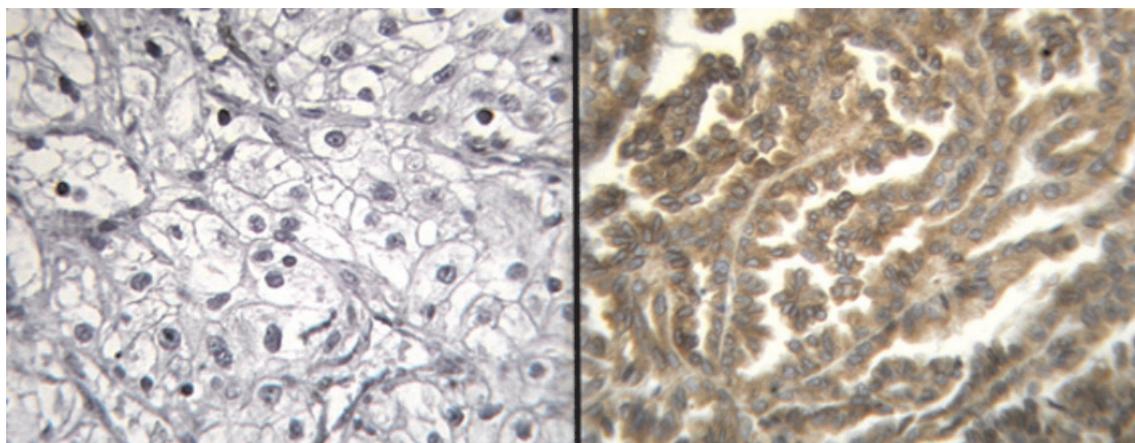
Корреляционный анализ выявил слабые, но недостоверные корреляции между bcl-2 и возрастом пациентов ($r = 0,25$; $p = 0,1$), клинической стадией ($r = -0,26$; $p = 0,1$) и размером опухолевого узла ($r = 0,25$; $p = 0,1$). С наличием регионарных и дистантных метастазов была обнаружена слабая положительная корреляция ($r = 0,37$; $p = 0,03$). Наиболее сильная положительная корреляция была получена с гистологическим вариантом опухоли ($r = 0,66$; $p = 0,0001$). Не было обнаружено корреляционной взаимосвязи с полом больным ($r = 0,07$; $p = 0,62$) и градацией опухоли по Фурману ($r = 0,03$; $p = 0,8$).

Средние значения bcl-2 у мужчин составили $1,7 \pm 0,2$ баллов, у женщин – $2,0 \pm 0,4$ балла.

В зависимости от возраста средние показатели экспрессии bcl-2 у больных от 40 до 49 лет были $1,4 \pm 0,4$ балла, от 50 до 59 лет – $1,8 \pm 0,4$ балла, от 60 до 69 лет – $1,9 \pm 0,4$ балла и от 70 до 79 лет – $2,8 \pm 0,4$ балла. Таким образом, самые высокие показатели индекса маркера ингибиции bcl-2 наблюдали в старшей возрастной группе от 70 до 75 лет, а самые низкие в возрастной группе от 40 до 49 лет.

У пациентов с I клинической стадией заболевания среднее значение экспрессии bcl-2 составило $2,1 \pm 0,3$ балла, у больных со II стадией показатели были 2 балла, у пациентов с III стадией показатели составили $1,7 \pm 0,5$ балла и у больных с IV стадией – $1,2 \pm 0,4$ балла. Таким образом, отмечается уменьшение экспрессии онкопротеина bcl-2 по мере увеличения клинической стадии процесса.

В зависимости от гистологического типа наименьшее среднее значение экспрессии bcl-2 было обнаружено при светлоклеточном варианте ПКР ($1,2 \pm 0,2$ балла). Промежуточное положение занимали веретенноклеточный ($2,0 \pm 0,3$ балла) и зернистоклеточный ($2,5 \pm 0,5$ балла). Наибольшие показатели bcl-2 были отмечены при папиллярном раке ($3,35 \pm 0,2$ балла) (табл. 1) (рисунк).



а

б

Экспрессия bcl-2 в зависимости от гистологического типа опухоли и наличия метастазов: а – отсутствие экспрессии bcl-2 в метастатическом светлоклеточном раке; б – наличие высокой экспрессии в местнораспространенном папиллярном раке. ИГХ окрашивание. Увеличение $\times 400$

Таблица 1

Экспрессия bcl-2 в зависимости от гистологического варианта рака почки

Гистологический вариант ПКР	Экспрессия bcl-2 (баллы)
Светлоклеточный рак	$1,2 \pm 0,2^*$
Веретенноклеточный рак	$2,0 \pm 0,3^*$
Гранулярноклеточный рак	$2,5 \pm 0,5^*$
Папиллярный рак	$3,35 \pm 0,2^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

С увеличением степени ядерной атипии по Фурману отмечали тенденцию к уменьшению экспрессии bcl-2: при GI экспрессия составила 2 балла, при GII $1,7 \pm 0,4$ баллов, при GIII $1,7 \pm 0,3$ баллов и при GIV $1,9 \pm 0,6$ балла.

При размере опухоли $< 7,0$ см экспрессия маркера была $1,5 \pm 0,3$ балла, а при размере $\geq 7,0$ см – $1,9 \pm 0,2$ балла.

У больных без развития регионарных и отдаленных метастазов экспрессия bcl-2

составила $2,1 \pm 0,3$ баллов, а при наличии метастазов активность онкопротеина снижалась до $1,1 \pm 0,3$ баллов (табл. 2) (см. рисунок).

Таблица 2
Экспрессия bcl-2 в зависимости от наличия регионарных и отдаленных метастазов

Отдаленные и регионарные метастазы	Экспрессия bcl-2 (баллы)
Без метастазов	$2,1 \pm 0,3^*$
С метастазами	$1,1 \pm 0,3^*$

Примечание. * – $p < 0,05$.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что для ПКР, в целом, характерны низкие показатели экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2. Наиболее значимые корреляционные взаимосвязи были обнаружены между экспрессией bcl-2, гистологическим типом опухоли и возникновением регионарных и отдаленных метастазов. Отсутствие экспрессии bcl-2 в опухолях высоких степеней ядерной атипии по Фурману может указывать на вероятное возникновение регионарных и отдаленных метастазов.

Список литературы

1. Горелов А.И., Солдатенков А.В., Горелов Д.С., Селиванов А.С. Современные аспекты прогнозирования рака почки (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – №4. – С. 153–165.
2. Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl-2 и Ki-67 при раке почки T1 – 2N0M0 / С.Л. Гуртов, Е.В. Степанова, Я.В. Вишневецкая, Е.В. Черноглазова, И.Н. Соколова, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2007. – №4. – С. 21–25.
3. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки / О.Б. Лоран, Г.А. Франк, А.В. Серегин, Л.Э. Завалишина, Андреева Ю.Ю., А.А. Серегин, Н.А. Шуститский // Онкоурология. – 2008. – №2. – С. 16–21.
4. Шуститский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки: Автореф. дис. канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
5. Gobe G., Rubin M., Williams G., Sawczuk I., Buttyan R. Apoptosis and Expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in Renal Cell Carcinomas // *Cancer Invest.* – 2002. – Vol.20. – P. 324–332.
6. Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quantitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes – classification and occurrence of metastasis // *Pathol. Res. Pract.* – 1997. – Vol.193. – P. 1–7.
7. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, White RW, Low RK. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma // *J Urol.* – 1999. – Vol. 162, №2. – P. 610–613.
8. Itoi Y, Bilim V, Takahashi K, Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients // *British Journal of Cancer.* – 2004. – Vol. 90. – P. 200–205.
9. Kanamaru H, Li B, Miwa Y, Akino H, Okada K. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 proteins is

not associated with sarcomatoid change in renal cell carcinoma // *Urol. Res.* – 1999. – Vol.27. – P. 169–173.

10. Oudard S., Levalois C., Andrieu J.M., Bougaran J., Validire P., Thiounn N., Poupon M.F., Fourme E., Chevillard S. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation with clinical outcome // *Anticancer Res.* – 2002. – Vol.22. – P. 121–128.

11. Paraf F., Gogusev J., Chrétien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours // *The Journal of Pathology.* – 1995. – Vol.177. – P. 247–252.

12. Is there any potential link among caspase-8, p-p38 MAPK and bcl-2 in clear cell renal cell carcinomas? A comparative immunohistochemical analysis with clinical connotations / V. Samaras, M. Tsopanomalou, A. Stamatelli, C. Arnaoutoglou, E. Samaras, M. Arnaoutoglou, H. Poulias, C. Barbatis // *Diagnostic Pathology.* – 2009. – Vol.7. – P. 1746–1796.

13. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors / A. Sánchez Tejido, M. Sánchez Chapado, J.M. Duarte Ojeda, J.C. Tamayo Ruiz, P. Ruiz Ramos, A. Ruiz Villaespesa, O. Leiva Galvis // *Actas Urol Esp.* – 2002. – Vol.26., №1. – P. 41–45.

14. Selma T., Miyagawa I. Significance of Fas expression alteration during tumor progression of renal cell carcinoma // *International Journal of Urology.* – 2006. – Vol.13. – P. 257–264.

15. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? / A. Skolarikos, G. Alivizatos, A. Bamias, D. Mitropoulos, N. Ferakis, C. Deliveliotis, M.A. Dimopoulos // *Int J Urol.* – 2005. – Vol. 12., №6. – P. 563–569.

16. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma / T. Uchida, J.P. Gao, C. Wang, S.X. Jiang, M. Muramoto, T. Satoh, S. Minei, S. Shimura, A. Irie, T. Kameya, S. Baba // *Urology.* – 2002. – Vol. 59, №4. – P. 615–620

17. Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. p53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma // *Urology.* – 1998. – Vol. 51. – P. 1057–1061.

18. Zhang X, Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with BCL-2 expression in renal cell carcinoma // *Urology.* – 2000. Vol. 56, №3. – P. 510–511.

References

1. Gorelov A.I., Soldatenkov A.V., Gorelov D.S., Selivanov A.S. Sovremennye aspekty prognozirovaniya raka pochki (obzor literatury) // *Vestnik Sankt – Peterburgskogo universiteta*, 2008, no.4, pp. 153–165.
2. Gutorov S.L., Stepanova E.V., Vishnevskaya Ya.V., Chernoglazova E.V., Sokolova I.N., Matveev V.B. Prognosticheskoe znachenie ekspressii timidinfosforilazy, Bcl – 2 i Ki – 67 pri rake pochki T1 – 2N0M0 // *Onkourologiya*, 2007, no 4, pp. 21–25.
3. Loran O.B., Frank G.A., Seregin A.V., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Seregin A.A., Shustitskiy N.A. Faktory apoptoza i proliferatsii pri rake pochki // *Onkourologiya*, 2008, no 2, pp. 16–21.
4. Shustitskiy N.A. Faktory apoptoza i proliferatsii v techenii raka pochki: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2007, 24 p.
5. Gobe G., Rubin M., Williams G., Sawczuk I., Buttyan R. Apoptosis and Expression of Bcl-2, Bcl-XL, and Bax in Renal Cell Carcinomas // *Cancer Invest.* – 2002. – Vol.20. – P. 324–332.
6. Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quantitative evaluation of apoptosis and proliferation in renal cell carcinoma. Correlation to tumor subtype, cytological grade according to thoenes – classification and occurrence of metastasis // *Pathol. Res. Pract.* 1997. Vol.193. pp. 1–7.
7. Huang A, Fone PD, Gandour-Edwards R, White RW, Low RK. Immunohistochemical analysis of BCL-2 protein expression in renal cell carcinoma // *J Urol.* 1999. Vol. 162, no. 2. pp. 610–613.

8. Itoi Y., Bilim V., Takahashi K., Tomita F. Impact of frequent Bcl-2 expression on better prognosis in renal cell carcinoma patients // *British Journal of Cancer*. 2004. Vol. 90. pp. 200–205.
9. Kanamaru H, Li B, Miwa Y, Akino H, Okada K. Immunohistochemical expression of p53 and bcl-2 proteins is not associated with sarcomatoid change in renal cell carcinoma // *Urol. Res*. 1999. Vol.27. pp. 169–173.
10. Oudard S., Levalois C., Andrieu J.M., Bougaran J., Validire P., Thiounn N., Poupon M.F., Fourme E., Chevillard S. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation with clinical outcome // *Anticancer Res*. 2002. Vol.22. pp. 121–128.
11. Paraff F., Gogusev J., Chrétien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tumours // *The Journal of Pathology*. 1995. Vol.177. pp. 247–252.
12. Is there any potential link among caspase-8, p-p38 MAPK and bcl-2 in clear cell renal cell carcinomas? A comparative immunohistochemical analysis with clinical connotations / V. Samaras, M. Tsopanomichalou, A. Stamatelli, C. Arnaoutoglou, E. Samaras, M. Arnaoutoglou, H. Poulias, C. Barbatis // *Diagnostic Pathology*. 2009. Vol.7. pp. 1746–1796.
13. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors / A. Sánchez Tejido, M. Sánchez Chapado, J.M. Duarte Ojeda, J.C. Tamayo Ruiz, P. Ruiz Ramos, A. Ruiz Villaespesa, O. Leiva Galvis // *Actas Urol Esp*. 2002. Vol.26., no. 1. pp. 41–45.
14. Selma T., Miyagawa I. Significance of Fas expression alteration during tumor progression of renal cell carcinoma // *International Journal of Urology*. 2006. Vol.13. pp. 257–264.
15. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? / A. Skolarikos, G. Alivizatos, A. Bamias, D. Mitropoulos, N. Ferakis, C. Deliveliotis, M.A. Dimopoulos // *Int J Urol*. – 2005. Vol. 12., no. 6. pp. 563–569.
16. Clinical significance of p53, mdm2, and bcl-2 proteins in renal cell carcinoma / T. Uchida, J.P. Gao, C. Wang, S.X. Jiang, M. Muramoto, T. Satoh, S. Minei, S. Shimura, A. Irie, T. Kameya, S. Baba // *Urology*. 2002. Vol. 59, no. 4. pp. 615–620
17. Vasavada S.P., Novick A.C., Williams B.R. p53, bcl-2, and Bax expression in renal cell carcinoma // *Urology*. 1998. Vol. 51. pp. 1057–1061.
18. Zhang X, Takenaka I. Cell proliferation and apoptosis with BCL-2 expression in renal cell carcinoma // *Urology*. 2000. Vol. 56, no. 3. pp. 510–511.

Рецензенты:

Высоцкий Ю.А. д.м.н., профессор, зав. кафедрой нормальной анатомии человека ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул;

Лепилов А.В. д.м.н., профессор каф. патологическая анатомия с секционным курсом ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул.

Работа получена редакцией 28.06.2012.