

УДК 611-018:616.61-006

## ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ИНГИБИТОРА АПОПТОЗА BCL-2 ПРИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОМ РАКЕ

<sup>1</sup>Черданцева Т.М., <sup>1</sup>Бобров И.П., <sup>1</sup>Климачев В.В., <sup>1</sup>Брюханов В.М.,  
<sup>2</sup>Лазарев А.Ф., <sup>1</sup>Гервальд В.Я., <sup>1</sup>Обухова Л.Е., <sup>1</sup>Барсукова Н.И.

<sup>1</sup>Алтайский государственный медицинский университет, e-mail: drakon@agmu.ru;

<sup>2</sup>Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, e-mail: atcr@mail.ru

В работе исследовано прогностическое значение экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно – клеточном раке. Материалом для исследования послужил операционный материал 63 больных раком почки. Средний возраст пациентов составил  $56,7 \pm 1,3$  года. Мужчин было 33 (52,4%), женщин – 30 (47,6%). Выявлены корреляционные взаимосвязи между bcl-2, клинической стадией ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,02$ ), размером опухолевого узла ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ), наличием регионарных и дистантных метастазов ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,005$ ) и гистологическим вариантом опухоли ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,003$ ). Не было обнаружено взаимосвязи с полом ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,22$ ), возрастом ( $r = 0,16$ ;  $r = 0,22$ ) больных и градацией опухоли по Фурману ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,15$ ). Отсутствие экспрессии bcl-2 в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов. Обнаружена взаимосвязь экспрессии маркера с общей выживаемостью больных. Низкий уровень экспрессии онкопротеина bcl-2 в клетках опухоли – неблагоприятный фактор в предсказании выживаемости больных.

**Ключевые слова:** рак почки, bcl-2, прогноз

## THE BCL-2 APOPTOSIS INHIBITOR EXPRESSION PREDICTIVE VALUE IN THE RENAL CELL CARCINOMA

<sup>1</sup>Cherdantzeva T.M., <sup>1</sup>Bobrov I.P., <sup>1</sup>Klimachev V.V., <sup>1</sup>Bryukhanov V.M., <sup>2</sup>Lazarev A.F.,  
<sup>1</sup>Gervald V.Y., <sup>1</sup>Obukhova L.E., <sup>1</sup>Barsukova N.I.

<sup>1</sup>The Altai State Medical University, e-mail: drakon@agmu.ru;

<sup>2</sup>The Altai Branch of the Oncological Scientific Centre named after N.N. Blokhin of the «Russian Academy of Medical Science», Barnaul, e-mail: atcr@mail.ru

The BCL-2 apoptosis inhibitor expression predictive value in the renal cell carcinoma has been studied in this article. The material for the research has been served the surgical specimens of 63 patients with the renal cell carcinoma. The mean age of patients has been  $56,7 \pm 1,3$  years. There have been men 33 (e.g. 52,4%), women – 30 (e.g. 47,6%). The correlation relationships between BCL-2, the clinical stage of the tumor (e.g.  $r = 0,30$ ;  $p = 0,02$ ), the tumoral node size (e.g.  $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ), the regional and distant metastases presence (e.g.  $r = 0,35$ ;  $p = 0,005$ ), and the tumor histologic variant (e.g.  $r = 0,37$ ;  $p = 0,003$ ) have been found. There has been revealed no relationship with the sex (e.g.  $r = 0,15$ ;  $p = 0,22$ ), the age (e.g.  $r = 0,16$ ;  $r = 0,22$ ) patients, and with the Fuhrman gradating of the tumor (e.g.  $r = 0,18$ ;  $p = 0,15$ ). The BCL-2 expression lack in the tumor cells can be considered, as probable occurrence the criterion of metastases. The marker expression interconnection with the patients overall survival has been found out. The BCL-2 oncoprotein low level expression in tumor cells – is the unfavorable factor in the patients predicting survival.

**Keywords:** the predicting, BCL-2, renal cell carcinoma

Изучение прогностического значения маркеров апоптоза, и в том числе к экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 при почечно-клеточном раке (ПКР), актуально на протяжении последних десятилетий. Не ослабевают усилия исследователей по поиску взаимосвязей между экспрессией bcl-2, традиционными классическими факторами прогноза и отдаленными результатами после хирургического лечения ПКР.

Так, в ряде работ была изучена взаимосвязь экспрессии bcl-2 и степенью 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 сопровождалась уменьшением экспрессии bcl-2. Аналогичные данные получили и другие исследователи [5]. 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 заболевания посвящены немногочисленные работы. Oudard S. и соавт. (2002) обнаружили взаимосвязь высокой активности bcl-2 и низкой стадии. Сходные данные получили и другие авторы [5]. Однако некоторые авторы не обнаружили взаимосвязи экспрессии bcl-2 с клинической стадией [12].

По данным некоторых авторов экспрессия bcl-2 была взаимосвязана с гистологическим вариантом опухоли [13]. Paraf F.

и соавт. (1995) показали, что большинство светлоклеточных карцином 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 [14]. Так, не было существенного увеличения иммунореактивности белка bcl-2 в саркоматоидных компонентах опухолей, по сравнению с другими компонентами [7].

Имеется небольшое количество работ, посвященных изучению bcl-2 в первичных опухолях при метастазировании. По данным Лоран О.Б. и соавт. (2008), как для местно-распространенного, так и метастатического РП не были характерны высокие уровни белка bcl-2. Аналогичные данные получил Шуститцкий Н.А. (2007). Другие авторы также не обнаружили взаимосвязи между экспрессией bcl-2 и возникновением метастазов [15].

В ряде работ была выявлена взаимосвязь между экспрессией bcl-2 и послеоперационным выживанием больных [5, 9], но имеются также работы, в которых данной взаимосвязи обнаружено не было [6, 14, 15].

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

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

### Материал и методы исследования

Изучен операционный материал 63 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил  $56,7 \pm 1,3$  года. Мужчин было 33 (52,4%), женщин – 30 (47,6%). По гистологическому строению опухоли были представлены следующим образом: светлоклеточный рак – 37; зернистоклеточный рак – 3; папиллярный рак – 15; хромофобный рак – 2; веретенноклеточный (саркоматоидный) рак – 2 и нейроэндокринный рак – 4.

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV) было выделено: I стадии (T1N0M0) соответствовали 35 (55,5%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) 5 (7,9%) наблюдений; III стадии (T1N1M0, T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 13 (20,6%) и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, TлюбаяN2M1, TлюбаяNлюбаяM1) – 10 (16%). Степень злокачественности оценивали по Fuhrman S.A. и соавт (1982). Изученный материал включал 17 (27%) опухолей степени анаплазии G1; 15 (23,8%) опухолей

степени анаплазии G2; 8 (12,7%) степени анаплазии G3 и 23 (36,5%) – степени G4.

Метастатических карцином было 16, опухолей без метастазов – 47. Средний размер опухолевого узла составил  $-7,1 \pm 0,4$  см.

Материал фиксировали в 10%-ном нейтральном забуференном формалине на протяжении 12–24 часов. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином, на collagen – по ван Гизон и кислые мукополисахариды коллоидным железом – по Гале. Нейроэндокринный фенотип карцином выявляли иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител к хромогранину А и синаптофизину.

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 варьировала, например от + (1 балл) до ++ (2 балла), получали среднее – 1,5 балла.

Сведения о выживаемости больных получали по данным канцер-регистра и амбулаторных карт.

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  $p < 0,05$ . Построение кривых выживаемости проводили по методу Kaplan–Meier, достоверность различий показателей оценивали с помощью log-rank теста.

### Результаты исследования и их обсуждение

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. Выявление экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2 было представлено мелкосетчатым, зернистым или диффузным коричневым окрашиванием цитоплазмы опухолевых клеток.

В целом среднее значение индекса bcl-2 во всей группе составило  $1,7 \pm 0,2$  баллов, что, по нашему мнению, не является высоким значением. Низкий уровень ингибции апоптоза был обнаружен в 44 опухолях (69,8%), а высокий – в 19 (30,2%). При высоком уровне ингибции апоптоза показатель bcl-2 в среднем составил  $3,4 \pm 0,1$  балла. При низком уровне ингибции апоптоза показатель был равен  $0,95 \pm 0,1$  балла.

При сопоставлении выраженности экспрессии bcl-2 с классическими прогностическими клинико-анатомическими факторами при РП были выявлены некоторые взаимосвязи.

Корреляционный анализ выявил взаимосвязи между bcl-2 и клинической стадией ( $r = 0,30$ ;  $p = 0,02$ ), размером опухолевого узла ( $r = 0,29$ ;  $p = 0,02$ ), наличием регионарных и дистантных метастазов ( $r = 0,35$ ;  $p = 0,005$ ), гистологическим вариантом опухоли ( $r = 0,37$ ;  $p = 0,003$ ). Не было обнаружено взаимосвязи с полом ( $r = 0,15$ ;  $p = 0,22$ ), возрастом ( $r = 0,16$ ;  $r = 0,22$ ) больных и градацией опухоли по Фурману ( $r = 0,18$ ;  $p = 0,15$ ).

Среднее значение bcl-2 у мужчин составило  $1,7 \pm 0,2$  балла, а у женщин возрастало до  $2,0 \pm 0,3$  балла ( $p = 0,35$ ).

В зависимости от возраста средние показатели экспрессии bcl-2 составили: у больных в возрасте от 40 до 49 лет –  $1,6 \pm 0,3$  балла, от 50 до 59 лет –  $1,45 \pm 0,3$  балла, от 60 до 69 лет –  $1,7 \pm 0,3$  балла и от 70 до 79 лет –  $2,8 \pm 0,4$  балла. Таким образом, наиболее высокие показатели индекса маркера bcl-2 наблюдали в возрастной группе больных от 70 до 75 лет, а самые низкие – в группе от 50 до 59 лет.

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

В зависимости от гистологического типа ПКР наименьшее среднее значение экспрессии bcl-2 было обнаружено при светлоклеточном ( $1,0 \pm 0,2$  балла) и нейроэндокринном раках ( $1,5 \pm 0,6$  баллов). Промежуточное положение занимали хромофобный ( $2,0$  балла), веретенноклеточный ( $2,5 \pm 0,3$  балла) и зернистоклеточный раки ( $2,7 \pm 0,3$  балла). Наибольшие показатели bcl-2 были отмечены при папиллярной карциноме ( $3,1 \pm 0,3$  балла) (табл. 1)

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

При величине опухолевого узла  $< 7,0$  см экспрессия маркера была  $2,0 \pm 0,2$  балла, а при увеличении размера  $\geq 7,0$  см –  $1,2 \pm 0,2$  балла.

У больных без регионарных и отдаленных метастазов экспрессия bcl-2 составила  $2,0 \pm 0,2$  балла, а при наличии метастазов она достоверно снижалась до  $0,9 \pm 0,2$  балла ( $p = 0,007$ ) (табл. 2)

**Таблица 1**

Экспрессия bcl-2 в зависимости от гистологического варианта рака почки

Гистологический вариант ПКР	Экспрессия bcl-2 (баллы)
Светлоклеточный рак	$1,0 \pm 0,2^*$
Нейроэндокринный рак	$1,5 \pm 0,6$
Хромофобный рак	$2,0$
Веретенноклеточный рак	$2,5 \pm 0,3$
Гранулярноклеточный рак	$2,7 \pm 0,3^*$
Папиллярный рак	$3,1 \pm 0,3^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

**Таблица 2**

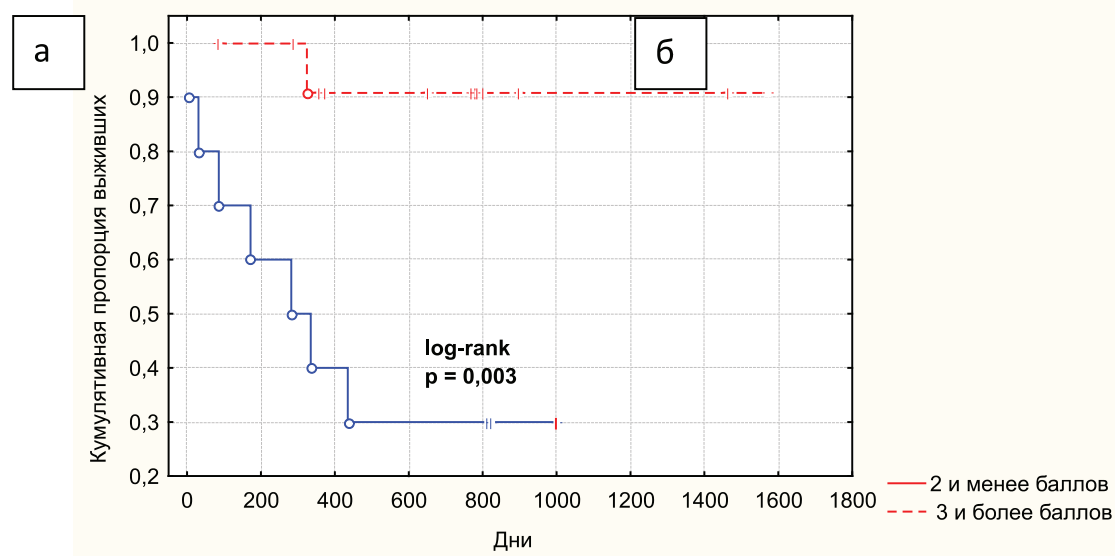
Экспрессия bcl-2 в зависимости от наличия регионарных и отдаленных метастазов

Отдаленные и регионарные метастазы	Экспрессия bcl-2 (баллы)
Без метастазов	$2,0 \pm 0,2^*$
С метастазами	$0,9 \pm 0,2^*$

Примечание: \* –  $p < 0,05$ .

Из 63 пациентов выживаемость в течение 5 лет удалось проследить у 32 (50,8%) больных. Анализ выживаемости по Каплан–Мейеру в зависимости от уровня экспрессии онкопротеина bcl-2 показал, что когда экспрессия ингибитора апоптоза bcl-2 была 3 и более баллов, то кумулятивная доля выживших к 1800 дню составила 0,92, а когда 2 и менее балла, тогда ни один пациент не дожил до 5 лет (рисунок).

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что, в целом, характерны низкие показатели экспрессии ингибитора апоптоза bcl-2. Экспрессия bcl-2 была взаимосвязана с рядом важных прогностических клинико-анатомических факторов и поэтому может быть использована в качестве дополнительного фактора прогноза. Отсутствие экспрессии bcl-2 в клетках опухоли можно рассматривать в качестве критерия вероятного возникновения метастазов опухоли. Выявлена взаимосвязь величины экспрессии маркера и общей выживаемости больных. Низкий уровень значения изученного онкопротеина – неблагоприятный фактор в предсказании выживаемости больных.



Кумулятивная пропорция 5-летней выживаемости больных ПКР в зависимости от экспрессии *bcl-2* в опухоли

### Список литературы

1. Прогностическое значение экспрессии тимидинфосфорилазы, Bcl2 и Ki67 при раке почки T1-2N0M0 / С.Л. Гуторов, Е.В. Степанова, Я.В. Вишневецкая, Е.В. Черноглазова, И.Н. Соколова, В.Б. Матвеев // Онкоурология. – 2007. – №4. – С. 21–25.
2. Факторы апоптоза и пролиферации при раке почки / О.Б. Лоран, Г.А. Франк, А.В. Серегин, Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, А.А. Серегин, Н.А. Шуститский // Онкоурология. – 2008. – №2. – С. 16–21.
3. Шуститский Н.А. Факторы апоптоза и пролиферации в течении рака почки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 24 с.
4. Hinderhan 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.
5. 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.
6. Kallio J.P., Hirvikoski P., Luukkaala T., Tammela T.L., Kellokumpu – Lehtinen P., Martikainen P.M. Renal cell carcinoma MIB-1, Bax and Bcl-2 expression and prognosis // *J. Urol.* – 2004. – Vol. 172. – P. 2158–2161.
7. 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.
8. 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.
9. Pammer J., Exner M., Regele H., Haitel A., Weninger W., Horvat R., Susani M. Expression of bcl-2, bcl-x, bax and bak in renal parenchyma, oncocytomas and renal cell carcinomas // *Pathol Res Pract.* – 1998. – Vol. 194. P. 837–845.

10. 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.

11. Samaras V., Tspanomichalou M., Stamatelli A., Arnaoutoglou C., Samaras E., Arnaoutoglou M., Poulias H., Barbatis C. 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 // *Diagnostic Pathology.* – 2009. – Vol.7. – P. 1746–1796.

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

13. 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.

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

15. 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.

16. 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. Gutorov S.L., Stepanova E.V., Vishnevskaya Y.V., Chernoglazova E.V., Sokolova I.N., Mat-veev V.B. Prognosticheskoe znachenie ekspressii timidinfosforilazy, Bcl-2 i Ki-67 pri rake pochki T1 – 2N0M0. *Onkourologiya*, 2007, no. 4, pp. 21–25.
2. 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.
3. Shustitskiy N.A. Faktory apoptoza i proliferatsii v tchenii raka pochki: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2007, 24 p.

4. Hinderman W., Berndt A., Wunderlich H. et al. Quantitative evaluation of apoptosis and pro-liferation 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.
5. 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.
6. Kallio J.P., Hirvikoski P., Luukkaala T., Tammela T.L., Kellokumpu – Lehtinen P., Mar-tikainen P.M. Renal cell carcinoma MIB-1, Bax and Bcl-2 expression and prognosis. *J. Urol.* 2004. Vol. 172. pp. 2158–2161.
7. 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.
8. 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.
9. Pammer J., Exner M., Regele H., Haitel A., Weninger W., Horvat R., Susani M. Expression of bcl-2, bcl-x, bax and bak in renal parenchyma, oncocytomas and renal cell carcinomas. *Pathol Res Pract.* 1998. Vol. 194. pp. 837–845.
10. Paraf F., Gogusev J., Chrétien Y., Droz D. Expression of bcl-2 oncoprotein in renal cell tu-mour. *The Journal of Pathology.* 1995. Vol.177. p. 247–252.
11. Samaras V., Tsopanomichalou M., Stamatelli A., Arnaoutoglou C., Samaras E., Arnaou-toglou M., Poulidas H., Barbatis C. 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. *Diagnostic Pathology.* 2009. Vol.7. pp. 1746–1796.
12. Sanchez Tejido A., Sanchez Chapado M., Duarte Ojeda J.M., Tamayo Ruiz J.C., Ruiz Ra-mos P., Ruiz Villaespesa A., Leiva Galvis O. Apoptosis in renal adenocarcinoma. Expression of bcl-2 in locally confined tumors. *Actas Urol Esp.* 2002. Vol.26., no. 1. pp. 41 – 45.
13. 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.
14. Skolarikos A., Alivizatos G., Bamias A., Mitropoulos D., Ferakis N., Deliveliotis C, Dimopoulos MA. Bcl-2 protein and DNA ploidy in renal cell carcinoma: do they affect patient prognosis? *Int J Urol.* 2005. Vol.12., no. 6. pp. 563–569.
15. 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.
16. 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 кафедры патологической анатомии с секционным курсом ГБОУ ВПО АГМУ, г. Барнаул.

Работа поступила в редакцию 28.06.2012.