



Т. А. Христенко

Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии Ki-67, p53, каспазы-3 в гиперпластических полипах и неинвазивной аденокарциноме желудка кишечного типа

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: полипы, рак желудка, пролиферация, апоптоз.

Проблема ранней диагностики рака желудка тесно связана с вопросом предопухолевых процессов, к которым относят полипы желудка.

Цель работы – сравнение уровней экспрессии маркеров Ki-67, p53, каспазы-3 в клетках эпителия и стромы гиперпластических полипов, а также в опухолевых и стромальных клетках неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа.

Материалы и методы. Проведено комплексное патогистологическое исследование биопсийного материала 10 пациентов в возрасте 52–73 лет с гиперпластическими полипами желудка, а также операционного материала 10 пациентов в возрасте 45–83 лет с неинвазивной (pTis, pT1) аденокарциномой желудка кишечного типа.

Результаты. В результате исследования установлено, что эпителиоциты гиперпластических полипов желудка характеризуются низким уровнем экспрессии маркеров Ki-67, p53 и каспазы-3, а клетки стромы гиперпластических полипов – низким уровнем экспрессии Ki-67 и умеренным уровнем экспрессии каспазы-3. Кроме того, установлено, что опухолевые клетки неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа характеризуются умеренным уровнем экспрессии Ki-67 и каспазы-3, а также низким уровнем экспрессии p53, в то время как клетки стромы неинвазивной аденокарциномы – низким уровнем экспрессии Ki-67 и низким уровнем экспрессии каспазы-3. Разница между полученными показателями уровней экспрессии маркеров Ki-67, p53 и каспазы-3 в клетках гиперпластических полипов желудка и неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа была статистически значимой ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что пролиферативная активность опухолевых клеток неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа более чем в два раза превышает пролиферативную активность эпителиоцитов гиперпластических полипов желудка. При этом в сравнении с соответствующими структурными компонентами гиперпластических полипов желудка опухолевые клетки неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа более активно накапливают мутантный белок p53 и отличаются более высоким уровнем апоптотической деградации опухолевого эпителия, а также меньшим уровнем апоптоза клеток стромы.

Порівняльна імуногістохімічна характеристика експресії Ki-67, p53, каспази-3 в гіперпластичних поліпах і неінвазивній аденокарциномі шлунка кишкового типу

Т. О. Христенко

Проблема ранньої діагностики раку шлунка тісно пов'язана з питанням передпухлинних процесів, до яких належать поліпи шлунка.

Мета роботи – порівняння рівнів експресії маркерів Ki-67, p53, каспази-3 у клітинах епітелію та стромі гіперпластичних поліпів, а також у пухлинних і стромальних клітинах неінвазивної аденокарциноми шлунка кишкового типу.

Матеріали та методи. Здійснили комплексне патогістологічне дослідження біопсійного матеріалу 10 пацієнтів (52–73 років) із гіперпластичними поліпами, а також 10 пацієнтів (45–83 років) із неінвазивною (pTis, pT1) аденокарциномою шлунка кишкового типу.

Результати. Встановили, що епітеліоцити гіперпластичних поліпів шлунка характеризуються низьким рівнем експресії маркерів Ki-67, p53 і каспази-3, а клітини стромі гіперпластичних поліпів – низьким рівнем експресії Ki-67 і помірним рівнем експресії каспази-3. Крім того, пухлинні клітини неінвазивної аденокарциноми шлунка кишкового типу характеризуються помірним рівнем експресії Ki-67 і каспази-3, а також низьким рівнем експресії p53, водночас як клітини стромі неінвазивної аденокарциноми – низьким рівнем експресії Ki-67 і низьким рівнем експресії каспази-3. Різниця між отриманими показниками рівнів експресії маркерів Ki-67, p53 і каспази-3 у клітинах гіперпластичних поліпів шлунка та неінвазивної аденокарциноми шлунка кишкового типу була статистично значущою ($p < 0,05$).

Висновки. Дані, що отримали, свідчать: проліферативна активність пухлинних клітин неінвазивної аденокарциноми шлунка кишкового типу є більш ніж удвічі вищою, ніж проліферативна активність епітеліоцитів гіперпластичних поліпів шлунка. При цьому, порівняно з відповідними структурними компонентами гіперпластичних поліпів шлунка, пухлинні клітини неінвазивної аденокарциноми шлунка кишкового типу активніше акумулюють мутантний білок p53 та відрізняються вищим рівнем апоптотичної деградації пухлинного епітелію, а також меншим рівнем апоптозу клітин стромі.

Ключові слова: поліпи, рак шлунка, проліферація, апоптоз.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №4 (97). – С. 83–88

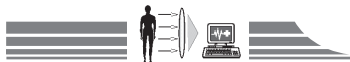
Comparative immunohistochemical characteristics of Ki-67, p53, caspase-3 expression in gastric hyperplastic polyps and non-invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma

T. A. Khrystenko

Aim. The problem of early diagnostic of gastric cancer has a tight connection with the issue of premalignant lesions, especially gastric polyps. The aim of this research was to compare the expression levels of Ki-67, p53 and caspase-3 in epithelial cells and stromal cells of gastric hyperplastic polyps on the one hand and tumor cells and stromal cells of non-invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma on the other hand.

Materials and methods. For this purpose, pathohistological and immunohistochemical studies were used. The biopsies of 10 patients with hyperplastic polyps (the age of the patients ranged from 52 to 73 years) and surgical material of 10 patients with non-invasive (pTis, pT1) intestinal-type gastric adenocarcinoma (the age of patients ranged from 45 to 83 years) were analyzed.

Results. It was established that epithelial cells of gastric hyperplastic polyps are characterized by low expression level of Ki-67, p53 and caspase-3, just as stromal cells of hyperplastic polyps are characterized by low expression level of Ki-67 and the medium expression level of caspase-3. Moreover, it has been established that tumor cells of non-invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma are characterized by medium expression level of Ki-67, caspase-3 and also low expression level of p53, just as stromal cells of non-invasive adenocarcinoma are characterized by low expression level of Ki-67 and low expression level of caspase-3. The differences between the expression levels of Ki-67,



p53 and caspase-3, that were established for hyperplastic polyps on the one hand and non-invasive adenocarcinoma on the other hand, are statistically significant ($p < 0,05$).

Conclusion. These data demonstrate, that proliferative activity of non-invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma tumor cells is higher than proliferative activity of gastric hyperplastic polyps epithelial cells. Moreover, non-invasive intestinal-type gastric adenocarcinoma differs by higher activity of p53 accumulation, higher level of tumor cells apoptosis and lower level of stromal cells apoptosis.

Key words: Polyps, Gastric Cancer, Cell Proliferation, Apoptosis.

Zaporozhye medical journal 2016; №4 (97): 83–88

По данным American Cancer Society, рак желудка (РЖ) в 2012 году занимал четвертое место в мировом рейтинге распространенности злокачественных новообразований [1]. В Украине, соответственно национальному канцер-реестру, в 2014–2015 годы РЖ занимал второе место в структуре смертности от злокачественных новообразований мужчин и третье место в структуре смертности от злокачественных новообразований женщин [2]. С проблемой РЖ тесно связаны предопухолевые процессы, среди которых важное значение имеют гиперпластические полипы желудка (ГПЖ) [3].

В соответствии с генетической концепцией канцерогенеза важным этапом развития рака является появление неустрашимых мутаций в генах, регулирующих клеточный цикл, с последующим усилением пролиферативной активности и снижением апоптоза опухолевых клеток, определяемым по возрастанию митотического индекса и ядерной экспрессии маркера клеточной пролиферации Ki-67, а также по снижению экспрессии опухолевыми клетками фермента апоптотической деградации каспазы-3. Со снижением экспрессии каспазы-3 во многих опухолях взаимосвязано накопление в ядрах опухолевых клеток инертного белка p53, кодируемого мутировавшим онкосупрессорным геном TP53. Такого рода изменения подтверждены нашими сотрудниками при развитии рака печени [4], эндометрия [5,6], а также другими исследователями – при развитии рака молочной железы [7], плоскоклеточного рака ротовой полости [8].

Известно, что малигнизация ГПЖ наблюдается у 0,6–2,1% пациентов [3], чаще при наличии очагов дисплазии в полипе [9]. Показано, что в сравнении с эпителием нормальной слизистой оболочки желудка ГПЖ характеризуются повышенным уровнем экспрессии Ki-67 и крайне низким уровнем экспрессии каспазы-3 [10]. Установлено, что экспрессия p53 практически отсутствует в нормальной слизистой оболочке желудка и постепенно возрастает в полипах фундальных желёз, ГПЖ, гиперпластических полипах с дисплазией и в РЖ [11]. Сравнительной характеристике пролиферативно-апоптотических свойств ГПЖ и аденокарцином желудка кишечного типа посвящены немногочисленные исследования, в которых получены противоречивые данные [9,12].

Цель работы

Сравнить уровни экспрессии маркеров Ki-67, p53, каспазы-3 в клетках эпителия и стромы гиперпластических полипов, а также в опухолевых и стромальных клетках неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа.

Материалы и методы исследования

Проведено комплексное патоморфологическое исследование биопсий ГПЖ 10 пациентов 52–73 лет, а также операционного материала неинвазивной (pTis, pT1) аденокарциномы желудка кишечного типа 10 пациентов 45–83 лет. Микроструктуру новообразований оценивали в парафиновых

срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. В депарфинированных срезах после температурной демаскировки и подавления активности эндогенной пероксидазы проводили иммуногистохимическое (ИГХ) исследование пролиферативной активности клеток с использованием моноклональных антител Мо а-Hu Ki-67 Antigen (Clone MIB-1, «ДАКО», Дания), уровня экспрессии белка p53 с использованием моноклональных антител Мо а-Hu p53 Protein (Clone DO-7, «ДАКО», Дания), уровня апоптоза клеток, используя моноклональные антитела Мо а-Hu Caspase Ab-3 (Clone 3CSP03, «Thermo Scientific», США), а также системы визуализации DAKO EnVision+System с диаминобензидином («ДАКО», Дания). Результаты ИГХ исследования оценивали в микроскопе Axioplan 2 («Carl Zeiss», ФРГ), срезы фотографировали цифровой фотокамерой «Canon EOS 1000D» (Япония) в 5 полях зрения при увеличении $\times 200$.

Ядерную экспрессию маркеров Ki-67 и p53 анализировали в цифровых фотоизображениях соответствующих ИГХ микропрепаратов с использованием пакета Photoshop CS. Уровень экспрессии p53 оценивали как низкий при наличии в стандартизованном поле зрения менее 25% иммунопозитивных клеток, как средний – при наличии 25–75% иммунопозитивных клеток, как высокий – при наличии в поле зрения более 75% иммунопозитивных клеток [13]. Пролиферативную активность клеток исследуемых новообразований оценивали индексом пролиферации (ИП), представляющим собой процент клеток с ядерной экспрессией Ki-67 [12]. Цифровые показатели градации уровня экспрессии данного маркера соответствовали указанному выше [13].

Экспрессию каспазы-3 оценивали методом фотоцифровой морфометрии [14] в условных единицах оптической плотности (УЕОП) и градуировали на 4 уровня: негативная реакция – 0–20 УЕОП, низкий уровень экспрессии – 21–50 УЕОП, умеренный – 51–100 УЕОП и высокий уровень – более 100 УЕОП.

Статистическую обработку полученных результатов проводили на персональном компьютере в программе «STATISTICA 6.0» (StatSoft Inc., лицензия № AXXR712D833214FAN5). Вычисляли медиану (Me), нижний и верхний квартили (Q_1 ; Q_3); сравнение проводили с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона, а также непараметрического U-критерия Манна-Уитни. Разница между полученными данными расценивалась как статистически значимая при значении $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

При исследовании ГПЖ установлено, что ядерная экспрессия Ki-67 выявляется как в эпителиоцитах (ЭПЦ), так и в клетках стромы, ядерная экспрессия p53 определяется только в эпителии полипов, а экспрессия каспазы-3 обнаруживается и в ЭПЦ, и в клетках стромы. Для ГПЖ характерен



низкий уровень пролиферативной активности ЭПЦ и клеток стромы: медиана ИП ЭПЦ составляет 20,75% (17,04; 25,24), а медиана ИП клеток стромы – 2,37% (2,12; 2,88) (рис. 1). Таким образом, в ГПЖ ИП ЭПЦ в 10 раз выше, чем ИП клеток стромы ($p < 0,05$).

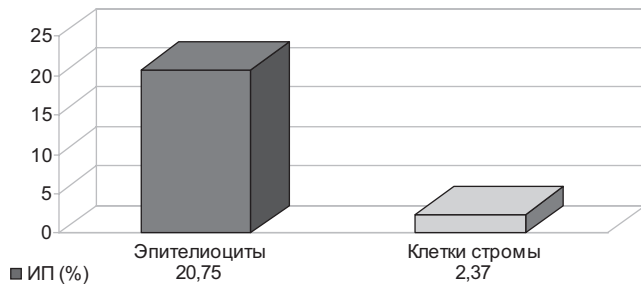


Рис. 1. Значение индекса пролиферации в эпителии и клетках стромы гиперпластических полипов желудка ($p < 0,05$).

Согласно научным литературным данным, пролиферативная активность (ПА) клеток ГПЖ (оценённая по Ki-67) выше ПА клеточных элементов нормальной слизистой оболочки желудка, в то время как ПА клеток обычных ГПЖ ниже, чем ПА активность клеток диспластически изменённых ГПЖ [11]. По данным Т. Yao et al. (2002) в обычных ГПЖ экспрессия Ki-67 составляет 22%, в ГПЖ с лёгкой дисплазией – 42%, в ГПЖ с тяжёлой дисплазией – 55%, а в очагах малигнизации соответствующих полипов – 53% [9]. По данным J. Imura et al. (2014), процент Ki-67-позитивных клеток в зонах гиперплазии ГПЖ составляет 10–25%, в зонах дисплазии – 55–70%, а в зонах малигнизации – 80–90% [15]. Приведённые литературные данные несколько варьируют, что может быть связано с разнородностью анализируемого материала, использованием антител от различных производителей, а также различных систем визуализации. Полученные нами данные о ПА активности обычных ГПЖ согласуются с литературными [9,15].

Для ЭПЦ ГПЖ характерен низкий уровень ядерной экспрессии p53, медиана экспрессии которого составила 1,19% (0,00; 3,82), а также крайне низкий уровень экспрессии каспазы-3, медиана экспрессии которой составила 11,78 УЕОП (10,42; 13,50). В клетках стромы ГПЖ определяется умеренный уровень экспрессии каспазы-3 с медианой экспрессии 61,47 УЕОП (54,36; 65,10). Разница между уровнями экспрессии каспазы-3 в ЭПЦ и в клетках стромы ГПЖ статистически значима ($p < 0,05$). Следовательно, для ГПЖ характерен крайне низкий уровень апоптоза ЭПЦ и умеренный уровень апоптоза клеток стромы (рис. 2).

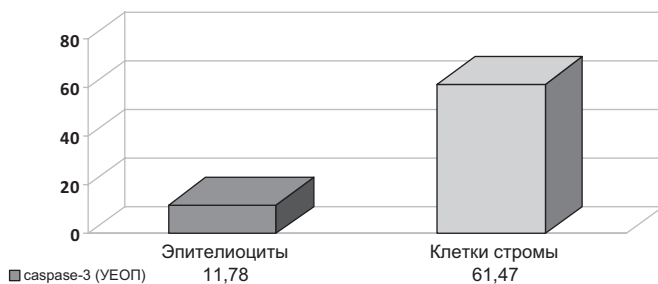


Рис. 2. Уровень экспрессии каспазы-3 в эпителии и клетках стромы гиперпластических полипов желудка ($p < 0,05$).

Согласно литературным данным, мутации гена TP53 встречаются в 41% случаев диспластически изменённых ГПЖ, а также в 50% случаев малигнизированных ГПЖ. Кроме того, известно: в 60% высокодифференцированных РЖ выявляются мутации данного гена [11]. Именно продукт мутантного TP53 выявляется с помощью ИГХ реакции, следовательно, экспрессия p53 свидетельствует о подавлении функции онкосупрессии соответствующего гена [12,15]. По данным J. Imura et al. (2014), в 12% клеток ГПЖ выявляется экспрессия p53, в то время как в диспластически изменённых полипах эта цифра колеблется в пределах 24–80%, а в малигнизированных достигает 85–90% [13].

В современной научной литературе не удалось найти данных об особенностях экспрессии каспазы-3 в ГПЖ. К. Murakami et al. (2001) изучали показатель апоптотического индекса в ГПЖ и получили результаты, согласно которым данный индекс прогрессивно нарастает в последовательности «нормальная слизистая оболочка желудка – гиперплазия – лёгкая дисплазия – тяжёлая дисплазия». При этом статистически значимой разницы между показателями уровня апоптоза в ГПЖ с дисплазией и участками дисплазии, развивающимися вне ГПЖ, выявлено не было [11].

В неинвазивной аденокарциноме желудка кишечного типа (АКЖКТ) Ki-67-иммунопозитивными являются и опухолевые, и стромальные клетки. Ядерная экспрессия p53 выявляется исключительно в раковых клетках неинвазивной АКЖКТ, а экспрессия каспазы-3 определяется как в опухолевых, так и в стромальных клетках.

Медиана ИП опухолевых клеток неинвазивной АКЖКТ составила 44,46% (36,96; 80,28), в то время как медиана ИП клеток стромы составила 3,68% (2,94; 8,94). Выявлена статистически значимая разница между ИП опухолевых клеток и клеток стромы в неинвазивной АКЖКТ ($p < 0,05$), которая позволяет заключить, что раковые клетки неинвазивной АКЖКТ характеризуются средним уровнем пролиферативной активности, а клетки стромы – низким ИП (рис. 3).

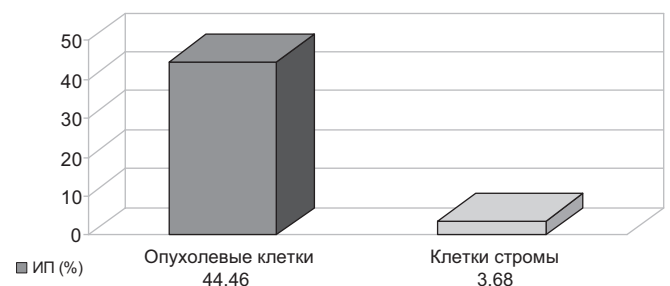


Рис. 3. Значение индекса пролиферации опухолевых клеток и клеток стромы неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа ($p < 0,05$).

Установлено, что раковые клетки неинвазивной АКЖКТ характеризуются низким уровнем экспрессии p53: медиана экспрессии этого маркера составила 12,64% (11,40; 15,40). Медиана экспрессии каспазы-3 опухолевыми клетками неинвазивной АКЖКТ составила 69,35 УЕОП (52,15; 95,42), что соответствует умеренному уровню экспрессии. Медиана экспрессии каспазы-3 клетками стромы неинвазивной АКЖКТ составила 23,54 УЕОП (22,22; 25,76), что



соответствует низкому уровню экспрессии. Таким образом, установлено: в неинвазивной АКЖКТ уровень апоптоза раковых клеток значительно выше уровня апоптоза клеток стромы ($p < 0,05$) (рис. 4).

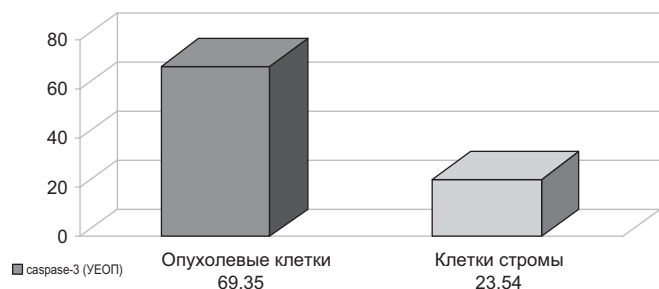


Рис. 4. Уровень экспрессии каспазы-3 опухолевыми клетками и клетками стромы неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа ($p < 0,05$).

При сравнительном анализе установлено, что ИП опухолевых ЭПЦ неинвазивных АКЖКТ существенно выше, чем ИП эпителиоцитов ГПЖ. Выявлена статистически достоверная разница между медианой ИП эпителиоцитов ГПЖ, составившей 20,75% (17,04; 25,24), и медианой ИП опухолевых ЭПЦ неинвазивной карциномы, составившей 44,46% (36,96; 80,28). Медиана ИП стромально-клеточного компонента ГПЖ составила 2,37% (2,12; 2,88), в то время как медиана ИП одноименного компонента неинвазивной АКЖКТ – 3,68% (2,94; 8,94). Разница между вышеназванными ИП была статистически значимой ($p < 0,05$). Следовательно, и для ГПЖ, и для неинвазивной АКЖКТ характерен низкий уровень пролиферативной активности клеточных элементов стромы. Согласно полученным результатам, ИП клеток стромы неинвазивной АКЖКТ статистически достоверно существенно выше ИП клеток одноименного структурного компонента ГПЖ.

Согласно современным литературным данным, в последовательности «гиперпластический полип – полип с дисплазией – аденокарцинома» уровень экспрессии Ki-67 прогрессивно возрастает [9,13]. По данным К. Shomori et al. (2010) процент клеток, дающих положительную реакцию на Ki-67, в ГПЖ составляет 17,7%, в полипах с лёгкой дисплазией – 42,2%, в полипах с тяжёлой дисплазией – 52,6%, в АКЖКТ – 59,7% [16]. Согласно данным J. Imura et al. (2014), ИП ГПЖ составляет 10–25%, в то время как ИП малигнизированных полипов – 80–90% ($p < 0,01$) [13]. Кроме того, имеются данные, согласно которым злокачественные новообразования желудка характеризуются более высоким уровнем пролиферативной активности по сравнению с доброкачественными. По данным Tiwari E. et al. (2015), высокий уровень пролиферативной активности, оценённый по Ki-67, имеет место в 30% случаев доброкачественных новообразований желудка и в 85% случаев злокачественных новообразований данной локализации. Кроме того, авторами установлено, что чувствительность и специфичность маркера Ki-67 для РЖ составляет 85% и 70% соответственно [17]. Оригинальные исследования, освещающие аспект сравнения ИП ГПЖ и АКЖКТ, немногочисленны. Полученные нами данные согласуются с имеющейся на сегодняшний день информацией об уровне

пролиферативной активности в эпителиальных новообразованиях желудка.

Медиана экспрессии p53 в эпителии ГПЖ составила 1,19% (0,00; 3,82), а в опухолевых клетках неинвазивной АКЖКТ – 12,64% (11,40; 15,40). Разница между вышеназванными показателями статистически значима ($p < 0,05$). Следовательно, в ГПЖ и в неинвазивной АКЖКТ имеет место низкий уровень экспрессии мутантного белка p53. При этом уровень экспрессии исследуемого маркера в ГПЖ существенно ниже, чем в неинвазивной АКЖКТ.

Литературные данные, описывающие особенности экспрессии мутантного белка p53, варьируют в широком диапазоне. Согласно данным J. Imura et al. (2014), средний уровень экспрессии p53 в ГПЖ составляет 12%, в то время как средний уровень экспрессии p53 в малигнизированных полипах – 85–90% ($p < 0,01$) [13]. По данным К. Murakami et al. (2001), средний уровень экспрессии p53 в ГПЖ составляет 15%, в малигнизированных полипах – 40,9%, а в РЖ, развивающихся вне полипов, – 24,4% [11]. Отличия в приведённых выше цифрах можно связать с неоднородностью исследуемого материала, а также с использованием различных реактивов, применяемых для постановки соответствующих ИГХ-реакций. По данным E. Tiwari et al. (2015), высокий уровень экспрессии p53 имеет место в 30% случаев доброкачественных новообразований желудка и в 80% случаев злокачественных новообразований данной локализации. Авторами было установлено, что чувствительность и специфичность маркера p53 для РЖ составляет 80% и 70% соответственно [17]. Полученные нами данные согласуются с имеющейся на сегодняшний день информацией об особенностях экспрессии p53 в эпителиальных новообразованиях желудка.

При сравнении уровня апоптоза в клетках ГПЖ и в клетках неинвазивной АКЖКТ установлено, что медиана уровня экспрессии каспазы-3 эпителиоцитами ГПЖ составила 11,78 УЕОП (10,42; 13,50), а медиана уровня экспрессии данного маркера опухолевыми клетками неинвазивной карциномы была существенно выше – 69,35 УЕОП (52,15; 95,42). Разница между вышеназванными показателями статистически значима ($p < 0,05$). Медиана уровня экспрессии каспазы-3 клетками стромы ГПЖ составила 61,47 УЕОП (54,36; 65,10) и соответствовала среднему уровню экспрессии этого фермента, в то время как медиана уровня экспрессии данного маркера клетками одноименного компонента неинвазивной АКЖКТ была существенно ниже – 23,54 УЕОП (22,22; 25,76) и соответствовала низкому уровню экспрессии каспазы-3. Разница между полученными показателями была статистически значимой ($p < 0,05$). Как уже было сказано выше, в современной научной литературе не удалось найти данных, описывающих особенности экспрессии каспазы-3 в ГПЖ. Вопрос сравнительного анализа экспрессии данного маркера в ГПЖ и в АКЖКТ также остаётся открытым.

Выводы

1. Статистически значимая разница между медианой экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа (44,46% (36,96; 80,28)) и эпителии гиперпластических полипов желудка



(20,75 % (17,04; 25,24) свидетельствует о более чем в 2 раза повышенной пролиферативной активности опухолевых клеток рака желудка.

2. В ядрах клеток неинвазивной аденокарциномы желудка кишечного типа, в сравнении с гиперпластическими полипами желудка, имеет место значительно более высокая кумуляция мутантного белка p53 ($p < 0,05$) [медиана экспрессии p53 12,64% (11,40; 15,40 и 1,19% (0,00; 3,82) соответственно].

3. Неинвазивная аденокарцинома желудка кишечного типа

отличается от гиперпластических полипов желудка более высоким уровнем апоптотической деградации опухолевого эпителия [медиана экспрессии каспазы-3 в эпителии рака 69,35 УЕОП (52,15; 95,42) и 11,78 УЕОП (10,42; 13,50) в эпителии полипов] и меньшим уровнем апоптоза клеток стромы [медиана экспрессии каспазы-3 в клетках стромы рака 23,54 УЕОП (22,22; 25,76) и 61,47 УЕОП (54,36; 65,10) в клетках стромы полипов].

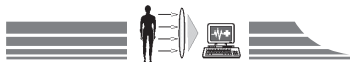
Конфликт интересов: отсутствует.

Список литературы

1. Torre L. Global Cancer Facts & Figures / L. Torre, R. Siegel, A. Jemal. – Atlanta: American Cancer Society, 2015. – 64 p.
2. Рак в Україні, 2014–2015 / З.П. Федоренко, Л.О. Гулак, Ю.Й. Михайлович та ін. // Бюлетень національного канцер-реєстру України. – 2016. – №17.
3. Поліпи шлунка: сучасна класифікація, ендоскопічна діагностика, вибір тактики / К.В. Баранніков, Я.Б. Швидкий, І.М. Тумак, Н.О. Лукавецький // Львівський медичний часопис. – 2013. – №4(19). – С. 67–75.
4. Туманский В.А. Экспрессия маркеров прогрессирования опухоли в гепато- и холангиоцеллюлярном раке печени разной величины / В.А. Туманский, М.Д. Зубко // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2015. – №2(18). – С. 93–97. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.46615>.
5. Туманский В.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика экспрессии рецепторов эстрогена- α и прогестерона, p16 и p53, Ki-67 и каспазы-3 в инвазивной эндометриальной аденокарциноме тела матки и в пролиферативном эндометрии / В.А. Туманский, А.В. Чепец // Патология. – 2016. – №1(36). – С. 22–28. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.72165>.
6. Туманський В.О. Особливості процесів проліферації та апоптозу в неінвазивній аденокарциномі ендометрію та аденокарциномі з інвазією в міометрії / В.О. Туманський, М.М. Баударбекова, О.В. Чепец // Патологія. – 2014. – №1(30). – С. 63–67. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2014.1.25957>.
7. The prognostic value of apoptotic and proliferative markers in breast cancer / C.C. Engels, F. Ruberta, E.M. Kruijff et al. // Breast Cancer Research and Treatment. – 2013. – №2(142). – P. 323–39.
8. Evaluation of p53, caspase-3, Bcl-2, and Ki-67 markers in oral squamous cell carcinoma and premalignant epithelium in a sample from Alava Province (Spain) / A. Bascones-Martínez, C. Rodríguez-Gutiérrez, E. Rodríguez-Gómez et al. // Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal. – 2013. – №18(6). – P. 846–50.
9. Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps: Alteration of phenotypes, proliferative activity, and p53 expression / T. Yao, M. Kajiwara, S. Kuroiwa et al. // Human Pathology. – 2002. – №33(10). – P. 1016–22.
10. Туманский В.А. Гиперпластические полипы желудка: иммуногистохимическая характеристика пролиферации и апоптоза / В.А. Туманский, Т.А. Христенко // Патология. – 2014. – №3(32). – С. 96–99. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2014.3.37045>.
11. P 53, but not c-Ki-ras, mutation and down-regulation of p 21 WAF1/CIP1 and cyclin D1 are associated with malignant transformation in gastric hyperplastic polyps / K. Murakami, M. Hiroyuki, Y. Kazuya et al. // American Journal of Clinical Pathology. – 2001. – Vol. 115. – №2. – P. 224–34.
12. Expression of Cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in Gastric Cancer / Y. Joo, K. Chung, Y. Park et al. // Journal of Korean Medical Science. – 2006. – №5(21). – P. 871–76.
13. Tissue-based map of the human proteome / M. Uhlén, L. Fagerberg, B. Hallström et al. // Science. – 2015. – №6220(347). – P. 563–72.
14. Пат 99314 Україна, МПК 2015.01 G01N 21/00 G06K 9/00 Спосіб фотоцифрової морфометрії імуногістохімічних препаратів / В.О. Туманський, А.В. Євсєєв, І.С. Коваленко, М.Д. Зубко; Запорізький держ. мед. ун-т.; заявл. 29.12.14.; опубл. 25.05.15 // Бюлетень. – №10.
15. Malignant transformation of hyperplastic gastric polyps: An immunohistochemical and pathological study of the changes of neoplastic phenotype / I. Johji, H. Shinichi, I. Kazuhito et al. // Oncology letters. – 2014. – №7(5). – P. 1459–63.
16. Expression of survivin and caspase-3 in gastric cancer / J. Kania, S.J. Konturek, K. Marlicz et al. // Digestive Diseases and Sciences. – 2003. – №2(48). – P. 266–71.
17. P53 and ki67 Immunostaining in Gastric Biopsies: A Histopathological Study / E. Tiwari, A. Pallipady, R. Misra, S. Mishra. // International Journal of Scientific Study. – 2015. – №11(2). – P. 96–101.

References

1. Jemal, A., Siegel, R., & Torre, L. (2015) Global Cancer Facts & Figures. Atlanta: American Cancer Society.
2. Fedorenko, Z. P., Gulak, L. O., Mykhailovych, Yu. Y., Horokh, E. L., Ryzhov, A. U., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L.B. (2016). Rak v Ukraine, 2014–2015 [Cancer in Ukraine, 2014–2015]. *Biulleten nacional'noho kantser-reiestru Ukrainy*, 17, 37. [in Ukrainian].
3. Barannikov, K. V., Shvydkyi, Ya. B., Tumak, I. M., & Lukavetskyi, N. O. (2013) Polipy shlunka: suchasna klasyfikatsiia, endoskopichna diahnostyka, vybir taktyky [Gastric polyps: current classification, endoscopic diagnosis, choice of tactics]. *Lvivskyi medychnyi chasopys*, 19(4), 67–75. [in Ukrainian].
4. Tumanskij, V. A., & Zubko, M. D. (2015) E'kspressiya markerov progressirovaniya opukholi v gepato- i kholangiotsellyulyarnom rake pecheni raznoj velichiny [The expression of tumor progression markers in hepatocellular and cholangiocellular liver carcinomas of different sizes]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*, 2(18), 93–97. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2409-2932.2015.2.46615>.
5. Tumanskij, V. A., & Chepec, A. V. (2016) Sravnitel'naya immunogistokhimicheskaya kharakteristika e'kspressii receptorov e'strogena- α i progesterona, p16 i p53, Ki-67 i kaspaзы-3 v invazyivnoj e'ndometriidnoj adenokarcinome tela matki i v proliferativnom e'ndometrii [Comparative immunohistochemical characteristics of expression of estrogen receptors-alpha, progesterone receptors, p16, p53, Ki-67 and caspase 3 in invasive endometrial adenocarcinoma and normal proliferative endometrium]. *Pathologia*, 1(36), 22–28. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.72165>.
6. Tumanskiy, V. O., Baudarbekova, M. M., & Chepets, O. V. (2014) Osoblyvosti protsesiv proliferatsii ta apoptozu v neinvazyivni adenokartsynomi endometrii ta adenokartsynomi z invaziieiu v miometrii [Specific features of proliferation and apoptosis in non-invasive adenocarcinoma of endometrium and adenocarcinoma with invasion into myometrium]. *Pathologia*, 1(30), 63–67. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2014.1.25957>.
7. Engels, C. C., Ruberta, F., Kruijff, E. M., Pelt, G. W., Smit, V. T., Liefers, G. J., et al. (2013) The prognostic value of apoptotic and proliferative markers in breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 2(142), 323–39. doi: 10.1007/s10549-013-2748-y.



8. Bascones-Martínez, A., Rodríguez-Gutierrez, C., Rodríguez-Gómez, E., Gil-Montoya, J.A., Gómez-Font, R., & González-Moles, M. A. (2013) Evaluation of p53, caspase-3, Bcl-2, and Ki-67 markers in oral squamous cell carcinoma and premalignant epithelium in a sample from Alava Province (Spain). *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*, 18(6), 846–50. doi: 10.4317/medoral.18901.
9. Yao, T., Kajiwara, M., Kuroiwa, S., Iwashita, A., Oya, M., Kabashima, A., & Tsuneyoshi, M. (2002) Malignant transformation of gastric hyperplastic polyps: Alteration of phenotypes, proliferative activity, and p53 expression. *Human Pathology*, 33(10), 1016–22.
10. Tumanskij, V. A., & Khrystenko, T. A. (2014) Giperplasticheskie polipy zheludka: immunogistokhimicheskaya kharakteristika proliferacii i apoptoza [Gastric hyperplastic polyps: immunohistochemical characteristic of proliferation and apoptosis]. *Pathologia*, 3(32), 96–99. [in Ukrainian]. doi: <http://dx.doi.org/10.14739/2310-1237.2014.3.37045>.
11. Murakami, K., Mitomi, H., Yamashita, K., Tanabe, S., Saigenji, K., & Okayasu, I. (2001) P 53, but not c-Ki-ras, mutation and down-regulation of p 21 WAF1/CIP1 and cyclin D1 are associated with malignant transformation in gastric hyperplastic polyps. *American Journal of Clinical Pathology*, (115)2, 224–34. doi: 10.1309/VLF5-UCNH-XQM2-X410.
12. Joo, Y. E., Chung, I. J., Park, Y. K., Koh, Y. S., Lee, J. H., Park, C. H., et al. (2006) Expression of Cyclooxygenase-2, p53 and Ki-67 in Gastric Cancer. *Journal of Korean Medical Science*, 21(5), 871–76. doi: 10.3346/jkms.2006.21.5.871.
13. Uhlén, M., Fagerberg, L., Hallström, B., Lindskog, C., Oksvold, P., Mardinoglu, A., Sivertsson, A., Kampf, C., Sjöstedt, E., Asplund, A., Olsson, I., Edlund, K., Lundberg, E., Navani, S., Szigartyo, C., Odeberg, J., Djureinovic, D., Takanen, O., J. (2015) Tissue-based map of the human proteome. *Science*, 6220(347), 563–72. doi: 10.1126/science.1260419.
14. Tumanskyi, V. A., Yevsieiev, A. V., Kovalenko, I.S., & Zubko, M. D. (patentee) (2015) Patent 99314 Ukrainy МІІК 2015.01 G01N 21/00 G06K 9/00 Sposib fototsyfrovoii morfometrii imunohistokhimichnykh preparativ [Patent of Ukraine 99314 МІІК 2015.01 G01N 21/00 G06K 9/00 The technique of digital morphometry of immunohistochemical slides]. *Biulleten*, 10. [in Ukrainian].
15. Johji, I., Shinichi, H., Kazuhito, I., Shigeharu, M., Takahiko, N., Kazuhiro, N., et al. (2014) Malignant transformation of hyperplastic gastric polyps: An immunohistochemical and pathological study of the changes of neoplastic phenotype. *Oncology letters*, 7(5), 1459–63. doi: 10.3892/ol.2014.1932.
16. Shomori, K., Nishihara, K., Tamura, T., Tatebe, S., Horie, Y., Nosaka, K., et al. (2010) Geminin, Ki67, and minichromosome maintenance 2 in gastric hyperplastic polyps, adenomas, and intestinal-type carcinomas: pathobiological significance. *Gastric Cancer*, 13, 177–85. doi: 10.1007/s10120-010-0558-z.
17. Tiwari, E., Pallipady, A., Misra, R., & Mishra, S. (2015) P53 and ki67 Immunostaining in Gastric Biopsies: A Histopathological Study. *International Journal of Scientific Study*, 11(2), 96–101. doi: 10.17354/ijss/2015/60.

Сведения об авторе:

Христенко Т. А., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, Запорожский государственный медицинский университет, E-mail: HristenkoTA@i.ua.

Відомості про автора:

Христенко Т. О., аспірант каф. патологічної анатомії та судової медицини, Запорізький державний медичний університет, E-mail: HristenkoTA@i.ua.

Information about author:

Khrystenko T. A., postgraduate student, Department of Pathologic Anatomy and Forensic Medicine, Zaporizhzhia State Medical University, E-mail: HristenkoTA@i.ua.

Поступила в редакцию 16.08.2016 г.