

УДК 616.24-006.6-018

**Н.В. Севостьянова, Е.М. Малкова, Е.Л. Чойнзонов, Н.В. Чердынцева,
С.А. Коломиец, Л.Н. Уразова, В.В. Новицкий**

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГ- КОГО

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН

Сибирский государственный медицинский университет МЗ РФ, Томск

ГНЦВиБ "Вектор", пос. Кольцово, Новосибирск

Областной онкологический диспансер, Томск

Проведено обследование 180 больных центральным раком легкого с целью определения связи маркеров апоптоза и пролиферации с факторами прогноза. Показано, что изменения экспрессии маркеров пролиферации и апоптоза связаны с гистологическим типом опухоли, наличием регионарных метастазов, исходом заболевания и зависят от наличия генетической информации вируса Эпштейна–Барра в опухолевых клетках.

Ключевые слова: центральный рак легкого, апоптоз, опухолеассоциированные маркеры, вирус Эпштейна–Барра

Развитие молекулярной биологии и генетики привело к более ясному пониманию механизмов малигнизации клетки и возникновения неоплазий. В последние годы достигнут значительный прогресс как в идентификации генов, нарушения которых ведут к развитию новообразований, так и в выяснении роли белковых продуктов таких генов в физиологии клетки [5]. В образовании опухолей определяющим является неограниченная самоподдерживающаяся пролиферация трансформированных клеток в связи со снижением их способности реагировать на рост-ингибирующие сигналы с одновременным ослаблением индукции программированной клеточной гибели (апоптоза).

Апоптоз как активный механизм клеточного самоуничтожения позволяет поддерживать необходимое количественное равновесие разных клеточных популяций и защищать организм от накопления аномальных клеток, поэтому нечувствительность малигнизированной клетки к апоптоз-индуцирующим факторам повышает ее жизнеспособность и делает более резистентной к факторам противоопухолевого иммунитета и терапевтическим воздействиям. Эти характеристики опухолевой клетки тесно связаны со способностью к метастазированию, которое является основной причиной смерти онкологических больных. Показаны генетические изменения опухолевых клеток, которые ведут к нарушению процессов апоптоза; среди них важное значение имеют инактивация гена опухолевого супрессора p53 и изменение экспрессии белков семейства bcl-2.

Экспрессия белковых продуктов генов, контролирующих процессы пролиферации и апоптоза, вовлеченных в патогенез злокачественного роста, может отражать индивидуальные особенности опухоли на разных этапах опухолевой прогрессии и служить своеобразными маркерами клинических особенностей и прогноза злокачественного процесса. Маркеры опухолей – это определенные хромосомные и генные мутации, а также экспрессия различных молекул клеточного происхождения, подвергающихся качественным и количественным спе-

цифическим изменениям, обнаруживаемым при развитии и прогрессии неоплазий [10].

К опухолеассоциированным относятся маркеры, связанные с процессами опухолевой дифференцировки, пролиферативной активности, апоптоза, ангиогенеза, а также экспрессия белковых продуктов онкогенных вирусов. Известно, что почти 15% всех раковых заболеваний человека ассоциированы с вирусной инфекцией, подтверждена онкогенность целого ряда вирусов. Среди РНК-содержащих онкогенными потенциальными обладает вирус Т-клеточного лейкоза человека (HTLV-I), являющийся этиологическим агентом Т-клеточного лейкоза взрослых. Среди ДНК-содержащих – это вирусы гепатита В и С, вызывающие гепатоцеллюлярный рак; вирус папилломы человека 16 и 18 типов, вызывающий рак шейки матки, и 6 и 11 типов, ассоциированный с раком гортани.

Представитель ДНК-содержащих герпес-вирусов – вирус Эпштейна–Барра (ВЭБ) – является этиологическим фактором африканской лимфомы Беркитта, назофарингеальной карциномы, ВИЧ-ассоциированной неходжкинской лимфомы, при этом показано, что его онкогенность тесно связана с наличием иммунодефицитного состояния организма [16]. В начале 90-х годов появилось первое сообщение из Японии об обнаружении рака желудка, ассоциированного с ВЭБ [17]. Присутствие ВЭБ-специфических маркеров определено в опухолевых клетках по обнаружению в них методом гибридизации *in situ* мРНК, кодируемых геном EBV-1 [4].

При сравнении полученных серологических результатов с генетическими было показано, что высокая активность гуморального ответа на литические белки ВЭБ коррелировала с наличием генетического материала вируса в опухолевых клетках обследованных больных. Доказана моноклональность опухолевых клеток, несущих геном вируса Эпштейна–Барра. Этот факт, наряду со свидетельством об ассоциации рака желудка с ВЭБ, является серьезным аргументом в пользу этиологической роли ВЭБ в генезе определенной части опухолей [2].

Обсуждается роль ВЭБ в патогенезе рака легкого, однако многие вопросы в этом плане еще не решены, не выявлены механизмы опухолевой трансформации, а также факторы, которые могут способствовать онкогенезу, в частности ВЭБ-ассоциированные хронические воспалительные процессы в эпителии слизистой, его иммунодепрессивное влияние при инфицировании организма хозяина.

Исследование опухолеассоциированных маркеров представляется перспективным для того, чтобы прогнозировать распространенность процесса, ответ на химиотерапию, ее эффективность, отдаленные результаты лечения и исход заболевания. Показано прогностическое значение таких ключевых белков пролиферации и апоптоза, как p53, bcl-2, Ki-67 при ряде локализаций злокачественных новообразований [10]. Однако в доступной нам литературе не найдено данных об уровне экспрессии этих опухолеассоциированных молекул в зависимости от гистотипа опухоли и носительства генома ВЭБ у больных раком легкого. В нашей работе предпринято исследование особенностей экспрессии в опухолевых клетках мутантного белка p53 (mtp53), белков bcl-2, Ki-67, вируса Эпштейна–Барра и оценка их взаимосвязи с гистологическим типом и распространенностью процесса у больных центральным раком легкого.

Методика. В исследование включены 180 больных центральным раком легкого (162 мужчины и 18 женщин). Средний возраст больных составил $56,53 \pm 8,67$ лет. Все больные проходили лечение в клинике НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Диагноз рака легкого в каждом случае подтверждался результатами клинического, морфологического, эндоскопического и рентгенологического обследований. I (T1N0M0) стадия заболевания была установлена у 11 больных, II (T2N0M0) – у 29, III (T3N0M0) – у 93 и IV (T4N0M0) – у 47. Гистологический тип и степень дифференцировки определяли согласно классификации ВОЗ (1999 г.). При определении гистологического типа опухоли в 150 случаях диагностировали плоскоклеточный, в 30 – мелкоклеточный рак легкого.

Экспрессию опухолеассоциированных маркеров оценивали иммуногистохимическим методом на парафиновых срезах ткани опухоли. Депарафинизацию и регидратацию выполняли стандартными методами [9]. Для открытия антигена срезы обрабатывали в СВЧ-печи в течение 5–7 мин. Эндогенную пероксидазу ингибировали с использованием 0,3% перекиси водорода. В качестве первых антител применяли моноклональные антитела для выявления *Cytokeratin 19* (NCL-CK19), мутантного p53 (DO-7, NCL-p53-DO7), bcl-2 (NCL-bcl-2), Ki-67 (NCL-Ki-67-MM1) (Novocastra Laboratories, Ltd., UK), *Epstein–Barr virus* (nuclear antigen) – NCL-EBV-PE2 (Clone G3-E31); в качестве вторых антител использовали универсальные биотинированные антитела и авидин-биотинный комплекс (ABC-Elite, Vector, USA). Для визуализации использовали диаминно-бензидин-тетрагидрохлорид (Novocastra Laboratories, Ltd., UK); оценку результатов реакции проводили при помощи светового микроскопа JENAVAL (Carl Zeiss, Jena, Germany). Ставили позитивные и негативные контроли. Результаты реакций оценивали в баллах в случае определения цитокератина 19 и bcl-2. При определении Ki-67 и mtp53 подсчитывали число положитель-

льно окрашенных клеток на 1000 опухолевых. Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием пакета прикладных программ “Statistica for Windows 6.0”. Для определения значимости различий полученных данных в сравниваемых группах после проверки нормальности распределения применяли t-критерий Стьюдента. Анализ качественных признаков проводили с использованием критерия χ^2 К. Пирсона [3].

Результаты. В табл. 1 представлены данные экспрессии изучаемых маркеров апоптоза, пролиферации и клеточной дифференцировки в общей группе больных раком легкого. Иммуногистохимическая реакция на цитокератин 19 была положительна и регистрировалась в 72% случаев. Панцитокератины выявлялись в виде гранулярных структур в цитоплазме опухолевых клеток. Обнаруженная экспрессия панцитокератинов в клетках опухоли подтверждает их эпителиальный цитогенез [14]. Накопление mtp53 в ядрах опухолевых клеток отмечалось в 49% (в 88 из 180) случаев. Онкопротеин bcl-2 был обнаружен в 50% случаев и выявлялся в цитоплазме опухолевых клеток, что соответствует локализации этого белка в митохондриях.

Пролиферативная активность опухолевых клеток оценивалась по экспрессии Ki-67. Этот маркер характеризует ядра клеток в G₁-, G₂- и S-фазу митотического цикла. Высокая пролиферативная активность опухоли (Ki-67>80%) была зарегистрирована в 48% случаев.

Ядерный антиген вируса Эпштейна–Барра экспрессировался в 36,7% случаев – у 66 из 180 обследованных больных. Более чем в 60% опухолевых клеток обследованных больных экспрессия определялась как в участках некроза, так и в ядрах онкоцитов.

Мы оценили влияние метастазирования в регионарные лимфатические узлы на уровень экспрессии изучаемых маркеров. Экспрессия mtp53 и bcl-2 у больных с метастазирующим раком легкого оказалась увеличенной по сравнению с показателями у больных без метастазов ($p < 0,001$; табл. 1). Уровень экспрессии антигена Ki-67 у этих пациентов также превысил таковой у больных с неметастазирующими опухолями легких. Более высокие показатели экспрессии вирусного белка были зарегистрированы у больных с метастазами – 69,7%, при 30,3% случаев – среди пациентов без региональных метастазов ($p < 0,05$). Данные однофакторного анализа показали, что процессы метастазирования в регионарные лимфатические узлы статистически значимо влияют на уровень экспрессии мутантного белка p53 ($p < 0,05$).

При проведении анализа экспрессии молекулярно-биологических маркеров опухоли в зависимости от исхода заболевания было установлено, что у пациентов с благоприятным исходом заболевания чаще имела место высокая экспрессия bcl-2 – 50,4%, а у больных с неблагоприятным исходом (метастазирование, рецидив опухоли и летальный исход) определялась высокая экспрессия mtp53 – 70,8% ($p < 0,001$) и Ki-67 – 57% ($p < 0,05$). Выявлена отрицательная корреляция процента клеток опухоли с экспрессией мутантного p53 с показателями bcl-2 ($r = -0,34$) и положительная – с маркером пролиферации Ki-67 ($r = 0,38$; $p < 0,05$) в общей группе обследованных больных.

Белковый продукт мутантного гена супрессора p53 был найден нами в ядрах опухолевых клеток как при

мелкоклеточном, так и при плоскоклеточном раке легкого. Более высокое содержание p53-положительных клеток обнаруживалось в мелкоклеточном раке легкого у 70% больных, а при немелкоклеточном раке экспрессия p53 выявлена в 44,7% случаев ($p=0,005$) (табл. 2).

Онкопротеин bcl-2 обнаружен в 50% случаев как при мелкоклеточном, так и при плоскоклеточном раке легкого. Продукт реакции локализовался, как правило, в цитоплазме опухолевых клеток, однако нередко, особенно в случаях мелкоклеточного рака, можно было видеть и ядерную локализацию онкопротеина. Уровень экспрессии колебался в широких пределах в группе больных с одной и той же гистологической формой опухоли. В среднем процент опухолевых клеток в состоянии митоза, о чем судили по экспрессии Ki-67, составил 48% при немелкоклеточном раке и 76% при мелкоклеточном раке легкого ($p<0,05$). Ядерный белок вируса Эпштейна–Барра экспрессировался в клетках мелкоклеточного и плоскоклеточного рака, при этом статистически значимых различий при разных гистологических формах опухоли не обнаружено.

При сравнении экспрессии онкопротеина bcl-2 у больных мелкоклеточной формой рака легкого как с метастазами, так и без метастазов статистически значимых отличий не выявлялось. Однако при немелкоклеточном раке у пациентов с метастазами отмечалась более высокая экспрессия онкопротеина bcl-2 – 60% по сравнению с таковой у больных без метастазов – 38,2% ($p<0,05$).

Высокая пролиферативная активность опухолевых клеток наблюдалась во всех гистологических типах опухоли. Для местно-распространенной формы (метастазы в регионарные лимфоузлы) мелкоклеточного рака было характерно повышение частоты экспрессии Ki-67-положительных опухолевых клеток до 90,9%, что значимо превышало уровень у больных без метастазов. Такая же закономерность наблюдалась у больных плоскоклеточным раком, однако в целом уровень экспрессии Ki-67, отражающий пролиферативную активность, был значительно выше в более злокачественной форме опухоли (табл. 2).

Высокая экспрессия ядерного антигена вируса Эпштейна–Барра отмечалась у 42,7% больных плоскоклеточным раком легкого с метастазами, по сравнению с 25% у больных без метастазов ($p<0,02$). У больных мелкоклеточным раком легкого экспрессия ядерного вирусного белка не зависела от распространенности процесса (50 и 37,5% у пациентов с региональными метастазами и без них соответственно ($p=0,4$)).

Так как было выявлено, что опухолевые клетки более 30% больных раком легкого содержат генетическую информацию вируса Эпштейна–Барра, мы сочли целесообразным провести сравнительную оценку экспрессии изучаемых маркеров у вирус-положительных и вирус-негативных больных. Было показано, что у вирус-положительных больных статистически значимо повышена экспрессия всех маркеров по сравнению с вирус-негативными (табл. 3).

Таким образом, мы показали, что изученные клеточные маркеры ассоциированы с 50% всех исследованных опухолей, а генетический материал ВЭБ обнаружен в ядрах клеток опухоли в 37% случаев. Частота и уровень экспрессии p53 и Ki-67 у больных с более злокачественной формой опухоли – мелкоклеточной – оказались су-

щественно выше, чем у пациентов с немелкоклеточным раком. Распространенность процесса значимо влияла на частоту и выраженность экспрессии всех маркеров у больных с плоскоклеточной формой, тогда как у больных мелкоклеточным раком такая закономерность отмечена только для p53 и Ki-67. Генетический материал ВЭБ с одинаковой частотой экспрессировался в клетках обеих гистологических форм опухолей; связь с распространенностью процесса отмечена только у больных немелкоклеточным раком. Все изучаемые маркеры, за исключением bcl-2, более часто встречались у больных с неблагоприятным исходом. Показана также более высокая их экспрессия у тех пациентов, клетки опухолей которых содержали генетическую информацию ВЭБ.

Нами установлено, что p53-положительные клетки локализовались приблизительно в тех же участках опухоли, что и Ki-67-положительные клетки, что может косвенно свидетельствовать об участии выявленного нами продукта мутантного p53 в процессах пролиферации опухоли. Белок p53, кодируемый одноименным геном-супрессором опухолевого роста, является регулятором целого ряда клеточных функций, включающих митотический цикл, репарацию поврежденной ДНК, дифференцировку клеток и запрограммированную клеточную гибель. При незначительном повреждении структуры ДНК p53 вызывает остановку клеточного цикла, что позволяет клетке репарировать поврежденную ДНК. В случае значительного повреждения ДНК белок p53 индуцирует в клетках апоптоз и активирует экспрессию гена проапоптотического белка Вах.

Белок p53 постоянно синтезируется клетками, но очень быстро расщепляется, поэтому его концентрация в большинстве нормальных клеток и тканей низка, однако при повреждении ДНК его уровень существенно повышается вследствие стабилизации белковой молекулы. Наличие соматических мутаций гена p53 в клетках опухоли приводит к потере или изменению его функций, вследствие чего процессы апоптоза в опухоли нарушаются, а процессы пролиферации усиливаются, что приводит к прогрессии злокачественного новообразования [13]. С этим согласуются наши данные о взаимосвязи высокой частоты и уровня экспрессии мутантного, т. е. не выполняющего апоптогенные функции, белка p53 у больных с более злокачественной формой опухоли и вовлечением в злокачественный процесс региональных лимфоузлов.

Ген bcl-2 относится к онкогенам; его продукт, белок bcl-2, действие которого направлено на элементы сигнального каскада, следующие за активацией p53, защищает клетку от p53-зависимого апоптоза [7]. Повышенная экспрессия bcl-2 в опухолях связана с резистентностью к химиотерапии и лучевому воздействию [6]. Однако в литературе нет однозначных данных о взаимосвязи уровня экспрессии bcl-2 в клетках опухоли с распространенностью и прогнозом заболевания. В частности, показано, что его высокая экспрессия ассоциирована с более высокой выживаемостью больных раком легкого и раком молочной железы [12]. Мы в своих исследованиях не выявили связи экспрессии bcl-2 с исходом заболевания, формой опухоли, а также с регионарным метастазированием у больных мелкоклеточным раком легкого, однако у пациентов с плоскоклеточным раком легко-

го частота его экспрессии была выше при распространенном процессе.

Высокая экспрессия Ki-67 в опухолях свидетельствует о высокой злокачественности опухолевого процесса; найденная нами корреляция частоты и степени экспрессии Ki-67 с гистологической формой и распространенностью рака легких подтверждает имеющиеся в литературе данные [8]. Выявлено также увеличение экспрессии этого маркера пролиферации у больных с экспрессией вирусного антигена ВЭБ в клетках опухолей.

Среди ДНК-содержащих вирусов ВЭБ характеризуется наиболее высокой способностью инфицировать различные типы клеток, такие, как Т- и В-лимфоциты, эпителиальные, мышечные клетки. С одной стороны, он способен оказывать трансформирующее действие посредством интеграции в геном клеток и инициации таких злокачественных новообразований, как африканская лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, ВИЧ-ассоциированная неходжкинская лимфома, с другой стороны, инфицирование лимфоидных клеток может вызывать иммунодефицитное состояние хозяина, а эпителиальных – развитие воспалительных процессов в слизистых, что повышает риск развития злокачественных новообразований.

Степень репликации и распространения вируса в организме хозяина зависит от ряда факторов, включающих свойства самого вирусного агента, тип инфицированных клеток и состояние противовирусного иммунитета. Репликация ДНК-содержащих вирусов зависит от репликации ДНК в клетке хозяина. При этом вирусные белки стимулируют переход инфицированной клетки в S-фазу клеточного цикла, необходимую для активации клеточных ферментов, участвующих в репликации вирусной ДНК. Вирусные белки способны взаимодействовать с клеточными белками, выполняющими различные функции.

Как оказалось, опухолеродное действие онкогенных белков ДНК-содержащих вирусов обеспечивается способностью взаимодействовать с белками p53. Показано, в частности, что для ВЭБ-индуцированного В-лимфомагенеза важное значение имеет экспрессия ряда вирус-

ных генов, кодирующих онкобелки, которые инициируют трансформацию клеток и ингибируют апоптоз; экспериментально доказано, что присутствие ВЭБ в клетках лимфомы необходимо для устойчивости клеток к апоптозу [15]. Все это свидетельствует о возможном влиянии ВЭБ на процессы p53-зависимого апоптоза в опухолевых клетках. В нашей работе мы определяли экспрессию генетического материала ВЭБ по выявлению его белка EBNA2, который способен модулировать активность ряда вирусных и клеточных промоторов и важен для трансформации В-лимфоцитов.

Экспрессия ядерного антигена вируса Эпштейна–Барра была обнаружена нами в опухолевом эпителии больных раком легкого. Более высокая частота экспрессии определялась у больных с регионарными метастазами и у больных с неблагоприятным исходом. Выявлено также, что у вирус-положительных больных раком легкого достоверно увеличены показатели апоптоза p53 и пролиферативной активности опухолевых клеток Ki-67 при сравнении с вирус-негативными. Полученные результаты, наряду с нашими данными об увеличении числа вирус-положительных опухолевых клеток при более злокачественных формах рака и процессах метастазирования, косвенно указывают на участие ВЭБ в патогенезе рака легкого. По-видимому, блокирование антигеном вируса активности белка p53 приводит к утрате последним способности индуцировать апоптоз в ответ на аномальную стимуляцию пролиферации клеток. В результате обеспечивается продление жизни инфицированных и злокачественно трансформированных клеток. В метастазирующих опухолях усиливается дисбаланс между пролиферацией и апоптозом в сторону преобладания процессов пролиферации, что является благоприятным фоном для возникновения вторичных мутаций и метастатического клона [1, 11].

Заключение. Таким образом, иммуногистохимическое выявление биомолекулярных опухолевых маркеров при раке легкого позволяет более полно судить о злокачественном потенциале опухоли и о прогнозе заболевания. Полученные нами данные согласуются с имеющимися сведениями о прогностической значимости опухолеассоциированных маркеров пролиферации и апоптоза у больных плоскоклеточным раком легкого [10] и указывают на целесообразность дальнейших исследований по изучению их связи с факторами прогноза и исходом заболевания у больных мелко-клеточным раком легкого. Актуальным представляется исследование ассоциации наличия генетической информации ВЭБ в клетках опухоли с особенностями клинического течения заболевания и экспрессией опухолевых маркеров, что позволит получить новую информацию об участии ВЭБ в патогенезе рака легкого и оценить прогностические возможности этого показателя у больных.

PECULIARITIES OF EXPRESSION OF PROLIFERATION AND APOPTOSIS MARKERS IN LUNG CANCER PATIENTS

N.V. Sevostyanova, E.M. Malkova, E.L. Choinzonov,
N.V. Cherdynseva, S.A. Kolomiets, L.N. Urazo-

Экспрессия молекулярно-биологических маркеров у больных раком легкого

Маркер	Частота экспрессии маркера, %			P
	общая группа больных (n=180)	больные без метастазов (n=76)	больные с метастазами (n=104)	
p53	49 (n=88)	15,8 (n=12)	73,1 (n=76)	<0,001
bcl-2	50 (n=90)	39,4 (n=30)	57,7 (n=60)	<0,001
Ki-67	48,3 (n=87)	31,6 (n=24)	60,6 (n=63)	<0,001
Цитокератин 19	72,2	53,9 (n=41)	85,6 (n=89)	<0,001
ВЭБ	36,7	30,3 (n=20)	69,7 (n=46)	<0,05

Примечание. p – уровень статистической значимости различий параметров в группах больных раком легкого с метастазами и без метастазов.

Таблица 1

Таблица 2

Экспрессия биомолекулярных маркеров в зависимости от гистологического типа опухоли и наличия метастазов

Маркеры	Плоскоклеточный рак, %			Мелкоклеточный рак, %			p
	общая группа	с метастазами	без метастазов	общая группа	с метастазами	без метастазов	
p53	44,7	70	14,7	70,0	86,4	25	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,003$
bcl-2	50,0	60	38,2	50,0	50	50	$p_1 < 0,007$ $p_2 < 0,66$
Ki-67	48,0	63,4	29,4	76,6	90,9	37,5	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
Ck 19	69,3	81,4	51,5	48,0	90,1	75	$p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,028$
ВЭБ	34,7	42,7	25,0	46,7	50,0	37,4	$p_1 < 0,02$ $p_2 < 0,4$

Примечание. p_1 – уровень статистической значимости различий параметров у больных плоскоклеточным раком легкого с метастазами и без метастазов; p_2 – уровень статистической значимости различий параметров у больных плоскоклеточным и мелкоклеточным раком легкого.

va,
V.V. Novitsky

The examination of 180 patients with central lung cancer was carried out with the aim to determine the association of proliferation and apoptosis markers with prognosis factors. The changes in expression of proliferation and apoptosis markers were shown to relate with histological tumor type, the lymph-node involvement the disease outcome and depend on genetic information of Epstein–Barr virus in the tumor cells.

ЛИТЕРАТУРА

- Бутенко З.А., Фильченков А.А. // Эксперимент. онкол. 2000. Т. 22. С. 239–245.
- Гурцевич В.Э., Сенюта Н., Павлиш О. и др. // Рус. журн. “ВИЧ, СПИД и родственные проблемы”. 2002. Т. 6. № 1. С. 22–32.
- Гланц С. Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. М., 1998.
- Гурцевич В.Э., Новикова Е.В., Борисова Е.Ю. и др. // Вестник РАМН. 2000. № 3. С. 27–30.
- Копнин Б.П. // Практич. онкол. 2002. Т. 3. № 4. С. 229–235.
- Лихтенштейн А.В., Шанот В.С. // Пат. физиол. 1997. № 3. С. 35–48.
- Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. // Вопр. онкол. 2000. Т. 46. № 2. С. 121–128.
- Пальцев М.А., Демуря С.А., Коган Е.А. и др. // Архив патологии. 2000. № 5. С. 11–17.
- Севостьянова Н.В., Новицкий В.В., Малкова Е.М. и др. // Бюл. СО РАМН. 2002. № 3. С. 32–34.
- Степанова Е.В., Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е. и др. // Архив патологии. 2001. № 5. С. 22–26.
- Фильченков А.А. Апоптоз и рак. / А.А. Фильченков, Р.С. Стойка. Киев: Изд-во Морион, 1999. С. 120.
- Campos L., Rovulut J.P., Sabido O. et al. // Blood. 1993. Vol. 81. P. 3091–3096.
- Evan G.I., Vousden K.H. // Nature. 2001. Vol. 411. P. 342–348.
- Hanahan D., Weinberg R.A. // Cell. 2000. Vol. 100. P. 57–70.
- Komano J., Sugiura M., Takada K. // J. Virol. 1998. Vol. 72. P. 9150–9156.
- Percing D.H., Prendergast F.G. // Arch Pathol. Lab. Med. 1999. Vol. 123(11). P. 1015–1022.
- Takada K. // Molecular pathology. 2000. Vol. 53. P. 256–261.

Таблица 3

Экспрессия молекулярно-биологических маркеров у больных раком легкого в зависимости от наличия вируса Эпштейна–Барра

Маркер	Экспрессия маркера, %		p
	вирус-негативные больные	вирус-позитивные больные	
mtp53	42,1	60,6	0,012
bcl-2	48,2	63,0	0,032
Ki-67	42,1	59,1	0,02
Ck 19	66,7	81,8	0,02