

ОБЗОРНЫЕ СТАТЬИ

И. Н. Полушкина¹, Е. В. Степанова², Ж. Н. Дбар²

МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ АПОПТОЗ, ПРОЛИФЕРАЦИЮ И АНГИОГЕНЕЗ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ

¹НИИ клинической онкологии ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

²НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей
ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза дает ценную информацию об особенностях клинического течения опухолей, их прогноза, о скорости роста, лекарственной чувствительности, об эффективности лечения, о выживаемости больных. Исследование молекулярных механизмов запрограммированной гибели клетки стало в последние годы одной из самых актуальных проблем, что регистрируется при определении экспрессии молекулярно-биологических маркеров p53, Bcl-2, Вах, FasL. Экспрессия p53 играет важную роль в развитии агрессивности рака. В практическом плане уровень экспрессии мутантного p53 может быть прогностическим признаком. Проллиферативная активность опухоли оценивается по индексу Ki-67. При раке яичников высокая пролиферативная активность прогнозирует низкую выживаемость больных. Неоангиогенез, или формирование новых микрососудов на основе уже существующей ткани сети сосудов, является необходимым для роста опухоли и развития метастазов. Значительный интерес представляет изучение маркеров опухолевого неоангиогенеза: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), тимидинфосфорилазы, тромбоспондина. Фактор роста эндотелия сосудов является главным фактором, индуцирующим образование новых сосудов в опухоли. Экспрессия его в злокачественных опухолях сочетается с усилением метастатической активности и уменьшением безрецидивного периода.

Ключевые слова: апоптоз, ангиогенез, пролиферация, молекулярно-биологические маркеры, рак яичников.

Study of apoptosis, proliferation and angiogenesis markers provides useful information about cancer clinical course, prognosis, growth, drug sensitivity, response and patient survival. Study of molecular mechanisms of programmed cell death, involving molecular biological markers p52, Bcl-2, Bax, FasL, was the most interesting field of research over the last years. p53 Expression is an important marker of cancer aggressive course. Mutant p53 expression may be of prognostic significance. Index Ki-67 is a measure of tumor proliferative activity. Active proliferation in ovarian carcinoma predicts low survival. Neoangiogenesis or formation of new microvessels on the basis of existing tissue vasculature is needed for the tumor to grow and disseminate. Of much interest are therefore markers of tumor neoangiogenesis such as vascular endothelial growth factor (VEGF), thymidine phosphorylase, thrombospondin. The vascular endothelial growth factor is the principal inducer of new vessels in tumors. Its expression on cancer cells is associated with increased metastatic activity and decreased disease-free survival.

Key words: apoptosis, angiogenesis, proliferation, molecular biological markers, ovarian carcinoma.

В последние годы большое внимание уделяется изучению молекулярно-биологических маркеров, характеризующих апоптоз, пролиферацию и ангиогенез при различных злокачественных новообразованиях. При этом опубликовано

совсем незначительное число исследований, посвященных комплексному изучению молекулярно-биологических маркеров при раке яичников.

Значительный интерес вызывает анализ апоптоза — запрограммированной смерти опухолевых клеток, что регистрируется при определении экспрессии p53, Bcl-2, Вах, FasL. Центральную роль в развитии апоптоза играют природный

тип гена-онкосупрессора *wtp53* и кодируемый им белок *p53* [1]. Ген *p53* получил образное название «страж генома». Он активизирует экспрессию одних генов и репрессирует экспрессию других, участвует в регуляции клеточной пролиферации, ангиогенеза и имеет другие функции [1; 14].

Образование мутантного *p53* — самое частое генетическое нарушение при развитии злокачественных опухолей. При этом наступают потеря контроля пролиферации опухолевых клеток, угнетение апоптоза. При раке яичников, по данным разных исследователей, мутантный *p53* обнаруживается у 44–64% больных [13; 34; 35; 46] уже на ранних этапах болезни [10]. Однако частота экспрессии *p53* при I–II стадии рака яичников значительно ниже, чем при III–IV стадии (23 и 57% соответственно, $p = 0,002$) [18]. Это подтверждено в других исследованиях. Так, в исследовании J. Marks и соавт. [38] такое соотношение составило 15 и 50% соответственно. При изучении экспрессии *p53* у больных с серозным раком яичников в первичной опухоли и в метастазах отмечено нарастание экспрессии *p53* в 28% случаев [47]. Можно сделать вывод, что мутации гена *p53* нарастают при развитии болезни или имеет место отбор *p53*⁺ опухолевых клеток, обеспечивающих агрессивное течение болезни, несмотря на проведение химиотерапии и других лечебных мероприятий.

Изучено соотношение экспрессии *p53* и гистологического типа опухоли. При анализе данных гистологического строения опухоли у 221 больной установлено, что наиболее часто экспрессия *p53* наблюдается в серозных и недифференцированных карциномах (57,9 и 60%), редко в эндометриоидных карциномах (25,6%) и не обнаруживается в муцинозных опухолях [17]. Такие же выводы сделаны по результатам других исследований [32; 57]. Противоречивыми являются сведения о соотношении экспрессии *p53* и степени дифференцировки рака яичников. В некоторых исследованиях отмечено, что экспрессия *p53* коррелирует с низкой дифференцировкой опухоли [7; 31; 39; 46]. В других исследованиях эта связь не прослеживается [38]. На наш взгляд, причиной расхождений является отсутствие многофакторного анализа результатов. Например, степень распространения (стадия) болезни является сильным фактором при рассмотрении частоты экспрессии *p53*, другие факторы также могут влиять на результаты. Таким образом, нет ясности соотношения экспрессии *p53* при раке яичников и степени дифференцировки опухоли.

Изучено соотношение экспрессии *p53* при раке яичников и результатов химиотерапии [8; 9; 16]. После проведения 6 курсов химиотерапии с использованием платиносодержащих режимов полная ремиссия по морфологическому критерию достигнута у 39 (38%) больных. При этом частота экспрессии *p53* в первичной опухоли у этих больных составила 14%. В группе больных, достигших только частичной ремиссии или стабилизации, гиперэкспрессия *p53* в первичной опухоли обнаруживалась значительно чаще, в 86% случаев [18]. В то же время в другом исследовании, включающем 185 случаев эпителиального рака яичников, после проведения 4 курсов химиотерапии цисплатином и эпирубицином не отмечено корреляции между экспрессией *p53* и ответом на химиотерапию [4]. Единичные исследования проведены при изучении роли экспрессии *p53* в ответе на химиотерапию у больных эпителиальным раком яичников, получивших лечение паклитакселом. Так,

эффективность режима «цисплатин + паклитаксел» не зависела от присутствия *p53* в опухоли [49]. Однако следует учитывать, что число наблюдений было незначительным.

Большое внимание уделено изучению прогностического значения *p53* на выживаемость больных раком яичников [24]. При обсуждении вопроса о влиянии экспрессии *p53* на выживаемость больных раком яичников подчеркивается важная роль многофакторного анализа (см. таблицу). Очевидно, что ясности в этом вопросе нет. Большое значение имеет гетерогенность случаев в различных исследованиях [29; 32; 41].

На наш взгляд, имеется несколько методологически точных исследований. При лечении больных умереннодифференцированной серозной аденокарциномой III стадии после оптимальной циторедукции и 6 курсов цисплатина с циклофосфамидом показано, что экспрессия мутантного *p53* коррелировала с выживаемостью. Средняя выживаемость составила 44 мес в группе *p53*⁺ и 117 мес в группе *p53*⁻ ($p = 0,029$) [12]. В другом исследовании у 187 больных, получивших цисплатин (или карбоплатин) с циклофосфамидом, подтверждено ухудшение прогноза при гиперэкспрессии *p53*. Медиана выживаемости составила 16 мес в группе *p53*⁺ и 24 мес в группе *p53*⁻, 5-летняя выживаемость — 11 и 30% соответственно [39]. Это означает, что *p53* имеет значение для прогноза выживаемости больных при раке яичников.

Белки семейства Bcl (*Bcl-2* и *Bax*), играют ключевую роль в регуляции апоптоза. Они индуцируют или ингибируют апоптоз. *Bcl-2* может полностью задерживать апоптоз, вызванный *p53* и другими стимуляторами, в том числе цитостатическими препаратами [56]. Однако *Bcl-2* не всегда всемогущ. Например, *Bcl-2* не останавливает апоптоз, вызванный цитотоксическими Т-лимфоцитами. *Bax* активизирует апоптоз и является антагонистом *Bcl-2*. *Bax* имеет сильную позицию в механизмах апоптоза. При образовании комплекса *Bcl-2/Bax* первый теряет свою ингибирующую активность. При раке яичников экспрессия *Bcl-2* отмечена у 33–50% больных [37; 40]. Наиболее высокая экспрессия *Bcl-2* выявлена при эндометриоидном типе рака яичников (80%) [13]. Это сочетается с указанной прежде низкой экспрессией *p53*. Обратная корреляция *Bcl-2* и *p53* показана в ткани нормальных яичников, доброкачественных и пограничных опухолей. При отсутствии или редкой экспрессии *p53* найдена частая экспрессия *Bcl-2* в этих тканях (79; 100 и 78% соответственно) [10]. В большинстве исследований при раке яичников обратная корреляция *Bcl-2* и *p53* подтверждена разными исследователями [30].

Экспрессия *Bax* при раке яичников обнаруживается у 24–62% больных, чаще при серозном раке яичников. Наименьшая экспрессия отмечена в муцинозных (24%) и эндометриоидных (37%) опухолях [5; 40]. Частота экспрессии *Bax* в ткани рака яичников несопоставимо выше, чем в доброкачественных опухолях [5].

Проведены исследования по определению корреляции экспрессии *Bcl-2* и *Bax* с лечебным эффектом химиотерапии. Установлено, что экспрессия *Bcl-2* не является прогностическим фактором эффективности химиотерапии при раке яичников. Только в единичных публикациях указано, что экспрессия *Bcl-2* связана с низким ответом на химиотерапию платиносодержащими режимами [37]. Более четко анализируется роль экспрессии *Bax*. Показано, что при отсутствии

Вах наблюдается низкий результат химиотерапии [5]. В исследовании у 45 больных полная клиническая ремиссия получена в 100% случаев при Вах⁺ и в 57% случаев при Вах⁻ [51]. Проведены исследования по определению влияния Bcl-2 и Вах на выживаемость. Наибольший интерес привлекает совместный анализ Bcl-2 и Вах. Установлено, что при Bcl-2⁺/Вах⁺ имеет место более длительная выживаемость [40].

При совместном анализе экспрессии двух белков с p53 показано, что наилучший прогноз при раке яичников имеют больные с p53⁻, Bcl-2⁺, Вах⁺ и малой остаточной опухолью [5].

Определенный интерес привлекает характеристика рецептор-лигандной системы CD95(Fas/APO-1), опосредующей апоптоз [48; 52]. С экспрессией FasL связывают эффективность некоторых противоопухолевых препаратов [33]. При раке яичников FasL экспрессировался в 67% случаев, а в доброкачественных опухолях — только в 3% [6]. Связь экспрессии FasL с лечебным эффектом и выживаемостью пока не исследована. Имеется лишь сообщение, что его экспрессия влияет на укорочение срока выживаемости больных [42].

Характеристика пролиферативной активности рака яичников имеет большое значение. Одним из методов определения пролиферативной активности является определение индекса Ki-67 положительных клеток. При раке яичников экспрессия Ki-67 выявлена в 98% случаев [45]. Это подтверждено в других исследованиях (85—95%) [47]. Не найдено различий индекса Ki-67 в первичной опухоли и метастазах. Среднее значение индекса пролиферации составило 41,7 и 41% соответственно [47]. Высокая пролиферация (Ki-67 ≥ 20%) наблюдалась в 71% первичного и в 79% метастатического рака яичников [3]. Отмечено, что при серозном раке яичников высокая пролиферативная активность прогнозирует снижение выживаемости [55]. Проллиферативный индекс Ki-67 при разных гистологических формах рака яичников неодинаков. Сообщается, что наиболее высокая пролиферация Ki-67 в серозных карциномах — 20,1%, ниже в эндометриоидных — 12,2% и особенно в муцинозных карциномах — 5,7% [26]. Нет достаточной информации о значении индекса Ki-67 для прогноза лечебного эффекта и выживаемости. Это объясняется разнородностью групп больных и отсутствием многофакторного анализа.

Особый интерес вызывает изучение маркеров опухолевого ангиогенеза при раке яичников. В последнее время достигнут большой прогресс в понимании механизмов ангиогенеза, охарактеризованы индукторы и ингибиторы ангиогенеза, которые регулируют пролиферацию и иммиграцию эндотелиальных клеток. Рост опухоли и метастазирование основываются на ангиогенезе — формировании и росте новых микрососудов. Регуляция этого процесса осуществляется большим числом проангиогенных и антиангиогенных факторов. Для обеспечения своего питания и роста опухоль испытывает острую необходимость в образовании микрососудистого русла [19]. Опухолевый ангиогенез определяет возможность роста и метастазирования [20].

Наиболее значительным стимулятором ангиогенеза является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), известный еще как фактор сосудистой проницаемости. Именно VEGF стимулирует образование новых сосудов и обеспечивает рост и развитие опухолевых образований. При раке яичников экспрессия VEGF наблюдается часто. Только в 3%

отмечено отсутствие VEGF. Сильная экспрессия VEGF найдена у 56% больных, в остальных случаях она была слабой [54]. При раке яичников уровень VEGF значительно выше, чем в доброкачественных и пограничных опухолях [15; 23; 44]. Нет существенных различий экспрессии VEGF в зависимости от гистологического типа опухоли. VEGF обнаружен в 52% случаев при серозном раке яичников, в 31% — при муцинозном раке, в 57% — при эндометриоидном раке, в 81% — при светлоклеточном раке (общее число наблюдений — 70) [54]. Частота экспрессии VEGF возрастает при увеличении стадии болезни (III стадия — 41,4%, I—II стадия — 13,5%) [22; 43]. Экспрессия VEGF в первичной опухоли и метастазах может быть неодинаковой. Экспрессия VEGF в метастазах влияет на выживаемость. При 24-месячном анализе выживаемость больных с увеличением экспрессии VEGF в метастазах была значительно ниже, чем в группе больных, не имевших различий экспрессии VEGF в первичной опухоли и метастазах ($p < 0,5$) [21]. Степень экспрессии VEGF также важна для выживаемости больных раком яичников. Худшую выживаемость имели больные с VEGF⁺⁺ по сравнению с VEGF⁺ [21].

Имеется сообщение, что при раке яичников и в пограничных опухолях при повышении экспрессии VEGF были обнаружены повышенный уровень Flt-1 и Flk-1, чего не отмечено в доброкачественных опухолях [2; 11], хотя пока не изучена экспрессия рецепторов VEGF (Flk-1 и Flt-1) при раке яичников.

Тимидинфосфорилаза (ТФ) — один из ферментов, участвующих в метаболизме пиримидинов, который катализирует обратное фосфорилирование тимидина в тимидин-2-дезоксирибозо-1-фосфат. Во многих опухолях уровень ТФ в опухолевой ткани превышает уровень в нормальной ткани [53]. ТФ наиболее известна своей ролью в метаболизме капецитабина — одного из новых антагонистов пиримидина. ТФ имеет важную роль в ангиогенезе: может стимулировать рост эндотелиальных сосудистых клеток [50].

Nata K. и соавт. [28] при изучении 42 случаев рака яичников выявили экспрессию ТФ в 27 (64%) случаях. Частота экспрессии ТФ в I стадии болезни составила 44% и была значительно ниже ($p = 0,022$) в сравнении со II—IV стадиями (85%), плотность васкуляризации (ПВ) в ТФ-положительных опухолях была значительно выше по сравнению с ТФ-отрицательными опухолями ($p = 0,005$).

В недавнем исследовании 44 больных проведено сравнение параметров: ПВ, экспрессии ТФ и VEGF. В 14% случаев отмечена гиперэкспрессия ТФ и в 21 (48%) случае — экспрессия VEGF. Не было корреляции между ПВ и ТФ-положительной и VEGF-положительными опухолями. Сделано заключение, что при сочетании экспрессии ТФ-положительными и VEGF-положительными опухоль может приобретать агрессивный фенотип [27].

Тромбоспондин (ТСП) — высокомолекулярный многофункциональный гликопротеин, который синтезируется и секретируется различными видами клеток: фибробластами, моноцитами, гладкомышечными клетками, макрофагами, остеобластами и неопластическими клетками. Наиболее важными свойствами ТСП являются индукция агрегации тромбоцитов и ингибирование ангиогенеза. Существует 5 подтипов ТСП: ТСП-1, ТСП-2, ТСП-3, ТСП-4 и хрящевой

Т а б л и ц а

Экспрессия p53 и выживаемость больных раком яичников I—IV стадий

Исследования	Число больных	p53*, %	p53, ассоциируемый с плохим прогнозом	
			однофакторный анализ	многофакторный анализ
R. Henriksen и соавт. [29]	55	44	Да	Нет
M. Levesque и соавт. [36]	90	43	Да	Нет
P. Klemi и соавт. [32]	136	44	Да	Да
L. Hartmann и соавт. [25]	284	62	Да	Нет
G. Eltabbakh и соавт. [17]	221	48,4	Да	Нет

олигомерный матрикс-протеин. ТСП-1 и ТСП-2 показали сходный модулирующий эффект на ангиогенез.

В исследовании Zabrenetzky V. и соавт. [58] показано влияние ТСП-1 на прогрессирование в клеточных линиях меланомы, рака молочной железы, рака легкого. Введение ТСП-1-гена в клетки рака молочной железы активно замедляло опухолевый рост, ангиогенез и снижало метастатический потенциал. В другом исследовании показано, что больные с высокой экспрессией ТСП-2 реже имели метастазы в печени при колоректальном раке.

Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что роль ТСП в регулировании ангиогенеза в опухоли не менее значима, чем роль VEGF. Насколько развита васкуляризация опухоли, по-видимому, зависит не столько от экспрессии каждого маркера в отдельности, сколько от их соотношения. Роль ТСП при раке яичников изучена недостаточно.

Таким образом, при анализе литературы о роли биомолекулярных маркеров в лечении и прогнозе эпителиального рака яичников можно заключить, что p53, Bcl-2, Вах играют важную роль в развитии болезни, могут влиять на результаты лечения и выживаемость. Не меньшее значение имеет экспрессия VEGF. Накоплены интересные данные. Между тем комплексное изучение маркеров апоптоза, пролиферации и ангиогенеза пока не проведено.

Именно такое исследование с многофакторным анализом его результатов представляется актуальным.

Л И Т Е Р А Т У Р А

- Барышников А. Ю., Шишкин Ю. В. // Рос. онкол. журн. — 1996. — №1. — С. 58—61.
- Abu-Jawdeh G., Faix J., Niloff J. et al. // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74. — P. 1105—1115.
- Anttila M., Kosma V., Li H. et al. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2591—2600.
- Baekelandt M., Kristensen G., Nesland J. et al. // Ibid. — 1999. — Vol. 17, N 7. — P. 2061—2068.
- Baekelandt M., Holm R., Nesland J. et al. // Ibid. — 2000. — Vol. 18. — P. 3775—3781.
- Ben-Hur H., Gurevich P., Yuzar M. et al. // Eur. Gynaecol. Oncol. — 1999. — Vol. 20, N 4. — P. 249—253.
- Bosari S., Viale G., Radaelli U. et al. // Hum. Pathol. — 1993. — Vol. 24, N 11. — P. 1175—1179.
- Brown R., Clugston C., Burns P. et al. // Int. J. Cancer. — 1993. — Vol. 55. — P. 678—684.
- Buttitta F., Marchetti A., Gadducci A. et al. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 75. — P. 230—235.
- Chan W., Cheung K., Huang L. et al. // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 156, N 2. — P. 409—417.
- Christine A., Boocock D., Chanock-Jones J. // J. Nat. Cancer Ins. — 1995. — Vol. 87. — P. 506—516.
- Daponte A., Guidoz F., Tiltman A. et al. // Anticancer Res. — 1999. — Vol. 19. — P. 2387—2389.
- Diebold J., Barretton G., Felchner M. et al. // Am. J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 105. — P. 341—349.
- Dameron K., Volpert O., Tainsky M. et al. // Science. — 1994. — Vol. 265. — P. 1582—1584.
- Davidson B., Goldberg I., Kopolovic J. // Clin. Exp. Metastasis. — 2000. — Vol. 18. — P. 501—507.
- Dong Y., Walsh M., McGuckin M. et al. // Int. J. Cancer. — 1997. — Vol. 74. — P. 407—414.
- Eltabbakh G., Belinson J., Kennedy A. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 80, N 5. — P. 892—898.
- Ferrandina G., Fagotti A., Salerno M. et al. // Br. J. Cancer. — 1999. — Vol. 81. — P. 733—740.
- Ferrara N., Alitalo K. // Nat. Med. — 1999. — Vol. 5. — P. 1359—1364.
- Ferrara N., Davis-Smyth T. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18. — P. 4—25.
- Fujimoto J., Sakaguchi H., Aoki I. et al. // Br. J. Cancer. — 2001. — Vol. 85, N 3. — P. 313—316.
- Garzetti G., Ciavattini A., Lucarin G. // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 73, N 3. — P. 396—401.
- Garzetti G., Ciavattini A., Lucarin G. et al. // Cancer. — 1999. — Vol. 85, N 10. — P. 2219—2225.
- Geisler H., Geisler J., Miller G. et al. // Ibid. — 2001. — Vol. 92. — P. 781—786.
- Hartmann L., Podratz K., Keeney G. et al. // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 64—69.
- Harlozinc A., Bar J., Sedlaczek P. et al. // Am. J. Clin. Pathol. — 1996. — Vol. 105, N 3. — P. 334—340.
- Hata K., Fujiwaki R., Nakayama K. et al. // Anticancer Res. — 2000. — Vol. 20. — P. 3941—3949.
- Hata K., Nagami H., Iida H. et al. // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 12, N 3. — P. 201—206.
- Henriksen R., Strang P., Wilander R. et al. // Gynecol. Oncol. — 1994. — Vol. 53. — P. 301—306.
- Herod J., Eliopoulos A., Warwick J. et al. // Cancer Res. — 1996. — Vol. 56. — P. 2178—2184.

31. Kim J., Cho Y., Kwon D. et al. // Gynecol. Oncol. — 1995. — Vol. 57. — P. 199—204.
32. Klemi P., Pylkanen L., Kiilholma P. et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 76. — P. 1201—1208.
33. Koomagi R., Volm M. // Int. J. Cancer. — 1999. — Vol. 84, N 3. — P. 239—243.
34. Kupryjanczyk J., Thor A., Beauchamp R. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 4961—4965.
35. Kupryjanczyk J., Dansonka-Mieszkowska A., Szymanska T. et al. // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 82. — P. 579—583.
36. Levesque M., Katsarods D., Yu H. et al. // Cancer. — 1995. — Vol. 75. — P. 1327—1338.
37. Mano Y., Kiuchi Y., Yamamoto K. et al. // Eur. J. Cancer. — 1999. — Vol. 35, N 8. — P. 1214—1219.
38. Marks J., Davidoff A., Kerns B. et al. // Cancer Res. — 1991. — Vol. 51. — P. 2979—2984.
39. Marx D., Meden H., Ziemek T. et al. // Eur. J. Cancer. — 1998. — Vol. 34. — P. 845—850.
40. Marx D., Binder C., Meden H. et al. // Anticancer Res. — 1997. — Vol. 17, N 3. — P. 2233—2240.
41. Milner B., Allan L., Eccles D. et al. // Cancer Res. — 1993. — Vol. 53. — P. 2128—2132.
42. Munakata S., Enomoto T., Tsujimoto M. et al. // Br. J. Cancer. — 2000. — Vol. 82, N 8. — P. 1446—1452.
43. Paley P., Staskus K., Gebhard K. et al. // Cancer. — 1997. — Vol. 80, N 1. — P. 98—106.
44. Paley P., Goff B., Gown A. et al. // Gynecol. Oncol. — 2000. — Vol. 78. — P. 336—341.
45. Reitmaier M., Rudlowski C., Biesterfeld S. et al. // Zentralbl. Gynakol. — 2000. — Vol. 122, N 7. — P. 361—367.
46. Reles A., Press M., Schunborn I. et al. // Gynecol. Geburtshf. Rund. — 1995. — Vol. 35. — P. 93—97.
47. Sakai K., Kaku T., Kamura T. et al. // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 72, N 3. — P. 360—366.
48. Solary E., Micheau O., Dimanche-Boitrel M. // Bul. Cancer. — 1998. — Vol. 85, N 8. — P. 685—694.
49. Sorensen S., Koxren J., Holm R. et al. // Br. J. Cancer. — 1998. — Vol. 78, N 3. — P. 375—381.
50. Sumizawa T., Fukukawa T., Haraguchi M. et al. // J. Biochem. — 1993. — Vol. 114. — P. 9—14.
51. Tai Y. T., Lee S., Niloff E. et al. // J. Clin. Oncol. — 1998. — Vol. 16. — P. 2583—2590.
52. Takahashi T., Tanaka M., Ogasawara J. et al. // J. Biol. Chem. — 1996. — Vol. 29. — P. 1755—1760.
53. Takebayashi Y., Yamada K., Maruyama I. et al. // Cancer Lett. — 1995. — Vol. 25. — P. 1—7.
54. Yamamoto S., Konishi I., Mandai M. et al. // Br. J. Cancer. — 1997. — Vol. 76. — P. 1221—1227.
55. Viale G., Maisonneuve P., Bonoldi E. et al. // Ann. Oncol. — 1997. — Vol. 8, N 5. — P. 469—476.
56. Walton M., Whysong D., Connor P. et al. // Cancer Res. — 1993. — Vol. 53. — P. 1853—1861.
57. Wernes B., Freedman A., Piver M. et al. // Gynecol. Oncol. — 1999. — Vol. 75. — P. 413—418.
58. Zabrenetzky V., Harris C., Steeg P. et al. // Int. J. Cancer. — 1994. — Vol. 59. — P. 101—195.

Поступила 30.09.2002