

¹Національний інститут раку, Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

ВМІСТ ДНК У ЯДРАХ КЛІТИН АДЕНОКАРЦИНОМ ТОВСТОЇ КИШКИ ТА ЕКСПРЕСІЯ Vcl-2 І p53



О.М. Грабовий¹, С.А. Антонюк¹,
В.П. Сільченко², Є.А. Воробей¹,
Т.М. Савчин¹

Адреса:

Грабовий Олександр Миколайович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: grabovoy@yandex.ru

18

Проведені дослідження 88 аденокарцином і доброякісних новоутворень товстої кишки продемонстрували, що ці пухлини мають широкий спектр частоти експресії Vcl-2 та p53, причому їхній рівень відрізняється і змінюється залежно від G та вмісту ДНК в ядрах клітин. Збільшення кількості ДНК в ядрах пухлинних клітин супроводжується підвищенням рівня кореляції з експресією Vcl-2 та p53. Наявність експресії Vcl-2 призводить до більш значного, ніж p53, підвищення вмісту ДНК в ядрах клітин аденокарцином товстої кишки. Визначення експресії Vcl-2 та p53 як самостійної ознаки аденокарциноми товстої кишки є малоінформативним, однак значущим — як складової багатоглинової оцінки стану ядер клітин пухлини, пов'язаного, відповідно, з їхнім проліферативним потенціалом.

На сьогодні отримано значну кількість даних, що демонструють зв'язок між вмістом ДНК у ядрах пухлинних клітин (плоїдністю) та властивостями пухлини, перш за все її злоякісним потенціалом [1, 15, 17, 26]. Відомості щодо кількості ДНК у ядрах клітин і прогнозу при колоректальному раку (КРР) дали підґрунтя для формування уявлення про важливість цього показника, який сам по собі не є абсолютним через мінливість зазначеного явища [2].

Зміна кількості ДНК у ядрах клітин аденокарцином товстої кишки (АКТК) є типовим явищем [1, 9, 13], пов'язаним із хромосомною нестабільністю (порушенням механізмів мітозу), яка реалізується в поліплоїдії та анеуплоїдії [13]. Разом з тим модифікація вмісту ДНК у ядрі асоціюється з синтезом останньої і, відповідно, рівень мітогічної активності у пухлині також буде впливати на її кількість [3]. Крім того, логічно припустити, що порушення апоптозу, виживання та збільшення частки у складі пухлини полі- та анеуплоїдних клітин також може вплинути на збільшення вмісту ДНК у клітинах АКТК.

Серед значної кількості відомих маркерів, які відображають процеси апоптозу в пухлинах, найбільш дослідженим є білок p53 [22, 33]. Основна функція p53 полягає у тому, що він є посередником клітинної відповіді на низку стресових впливів, у тому числі й пошкодження ДНК та гіперпроліферацію [34, 35]. Мутації гена TP53 та/або гіперекспресія протеїну p53 вважаються найбільш загальною подією при КРР, як і при багатьох видах інших новоутворень [7, 22], супроводжуються підвищенням вижи-

вання клітин КРР, сприяють розвитку геномної нестабільності [22, 29].

Мутації гена TP53 виявляють у 30–50% пухлин КРР [6, 7, 20, 31]. Але варто зауважити, що мутації, які зачіпають різні домени гена, призводять до різних змін функції білка p53, що позначається на явищі апоптозу в пухлині [31]. Слід вказати, що при імуногістохімічному визначенні гіперекспресія p53 є частішою, ніж мутації TP53 [6, 7, 20]. P53⁺-пухлини зазвичай не проявляють ознак MSI та не несуть K-ras мутацій [31], мають високу кореляцію із втратою гетерозиготності клітинами пухлини [8].

Частота мутації TP53 та/або гіперекспресія протеїну p53 корелює зі ступенем дедиференціювання (G) КРР, що стало одним із приводів до розгляду цього фактора як прогностичного [16, 21, 24, 28, 31]. Однак розбіжності та неоднозначність даних на сьогодні роблять неможливим використання цього порушення як незалежного предиктора [6, 19, 30, 31].

Важливу роль у регуляції апоптозу відіграє також білок Vcl-2, який виступає його інгібітором, контролюючи проникність мітохондріальної мембрани [12, 25]. Vcl-2 належить до сім'ї, яка у ссавців включає 15 протеїнів, що сприяють апоптозу чи попереджують його. За нормальних умов білок Vcl-2, як правило, експресується лише у нижній половині крипт товстої кишки, що відповідає зосередженню стовбурових клітин, де Vcl-2, як вважають, захищає їх від апоптозу [8, 12].

Більшість аденом товстої кишки характеризуються високою експресією Vcl-2 на всій протяжності залозистоподібних утворень [12], доки не відбудеться малігнізація епітелію [10]. Припускають,

Ключові слова: аденокарцинома товстої кишки, ДНК, Vcl-2, p53.

що надмірна експресія Vcl-2 може сприяти переходу гіперплазії епітелію в аденому. Підвищена експресія Vcl-2 пов'язана з ранніми стадіями канцерогенезу [12] і є більш вираженою в клітинах КРР, ніж у нормальному епітелії, але менш вираженою, ніж в аденомі [10, 14]. У багатьох спостереженнях виявили зворотну залежність між гіперекспресією Vcl-2 і p53 [14, 22]. Експресію Vcl-2 у низькодиференційованих кластерах ракових клітин розглядають як вірогідний фактор злоякісності КРР [11]. Що стосується кореляції між експресією Vcl-2 і прогнозом перебігу КРР, то результати різних спостережень виявилися неоднозначними [12, 23, 25, 27].

Слід зауважити, що Vcl-2 не єдиний ген сімейства, який визначає патологію апоптозу клітин КРР. Антиапоптотичні білки bcl-XL і mcl-1, проапоптотичний Vak можуть відігравати більш значущу роль у розвитку КРР, ніж Vcl-2 [8, 18].

Мета роботи — встановити особливості експресії Vcl-2 і p53 серед клітин епітеліальних пухлин товстої кишки з різним вмістом ДНК у ядрах.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на матеріалі біопсій або вилученому при оперативному втручанні матеріалі у 88 пацієнтів з аденокарциномами та доброякісними новоутвореннями, серед яких були: поліпи та аденоми (В) — 14; аденокарциноми G1 (G1) — 24; аденокарциноми G2 (G2) — 42; аденокарциноми G3 (G3) — 8. Гістологічне типування новоутворень проведено з використанням рутинного забарвлення.

Отриманий матеріал фіксували в забуференому 10% формаліні з рН 7,4 та ущільнювали у парафін із застосуванням гістіопроектора Histost-5 (Milestone, Італія). Із парафінових блоків виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5 мкм за допомогою мікротома Microm HM325 (Thermo Scientific, Німеччина). Зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином та азур-П-еозином для загальної оцінки пухлини, галоціанін-хромовим галуном за Ейнарсеном (рН 1,62, 37 °С, 24 год) для виявлення вмісту нуклеїнових кислот у клітинах [4, 5]. Для кожного випадку частину зрізів обробляли РНКазою (Macherey-Nagel GmbH & Co. KG, Німеччина) для екстракції РНК [4]. Імуногістохімічну реакцію проводили з моноклональним мишачим антитілом проти Vcl-2 онкопротеїну людини (Dako, Данія) та з моноклональним мишачим антитілом проти p53 протеїну (Dako, Данія) у відповідності з протоколом виробника з використанням системи детекції EnVision™ Flex (Dako, Данія). Зрізи дофарбовували гематоксиліном Gill. Як позитивний контроль використовували тканинні зразки з визначеною

позитивною реактивністю, а для негативного контролю проводили процедуру без застосування первинних антитіл.

Отримані препарати вивчали та фотографували за допомогою мікроскопа Nikon Eclipse 80i з камерою DS-5SMc/L2 за стандартизованих умов, а зображення (збільшення мікроскопа ×400, 1280 × 960 пікселів RGB) обробляли із застосуванням системи аналізу ImageJ 1,46. На зображеннях з препаратів, забарвлених галоціанін-хромовим галуном, у 60 клітинах кожної пухлини визначали: площу перетину ядра клітини (N_{area}), інтегративну оптичну щільність ядра клітини (N_{IntDen}) та вміст у ньому ДНК. Для оцінки вмісту ДНК у ядрах пухлинних клітин за одиницю взяли їхній вміст у ядрах лімфоцитів [1]. Клітини кожної пухлини ранжирували за вмістом ДНК в ядрі. Отриману послідовність поділили на ранги із кроком, що дорівнював середньому вмісту ДНК у ядрах лімфоцитів: P1 — до 1, P2 — 1–2, P3 — 2–3 і т.д. Враховуючи те, що клітини з рангом P5 і більше становили <5%, а більшість середніх значень їхніх параметрів, що визначалися, мали $p > 0,05$, їх звели в один ранг P6+. Для кожного рангу визначали середні розміри ядра [2]. Для кожної пухлини при виявленні експресії Vcl-2 і p53 клітини ранжирували за розмірами ядра у відповідності з параметрами, визначеними на препаратах, де виявляли ДНК. У межах кожного рангу визначали абсолютну кількість клітин, середні значення N_{area} , N_{IntDen} , ДНК і відсоток клітин, ядра яких експресують Vcl-2 чи p53. За середнім вмістом ДНК у ядрах клітини пухлин поділили на 3 підгрупи: D — середній вміст ДНК у ядрах <1,2, D+ — 1,2–2,5, T+ — >2,5 [1].

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення IBM SPSS Statistics 22. Для кореляційного аналізу використовували метод рангової кореляції за Спірманом, оскільки більшість досліджуваних показників не відповідали нормальному закону розподілу. Для перевірки на нормальність проводили одновибірковий тест Колмогорова — Смірнова.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені спостереження показали, що середні значення вмісту ДНК у ядрах клітин досліджених АКТК коливається від 1,86 (G3) до 2,33 (G1) з явною тенденцією до зменшення у послідовності від G1 до G3 (рис. 1). При цьому відзначають статистично достовірні відмінності між В (2,01±1,12) і G1 (2,33±1,06) ($p < 0,05$), а відмінності між різними G не є достовірними ($p > 0,05$).

У пухлинах, що були досліджені, у 55,7% випадків виявили експресію в їхніх клітинах Vcl-2, а в 71,6% — p53. Проведений кореляційний аналіз для

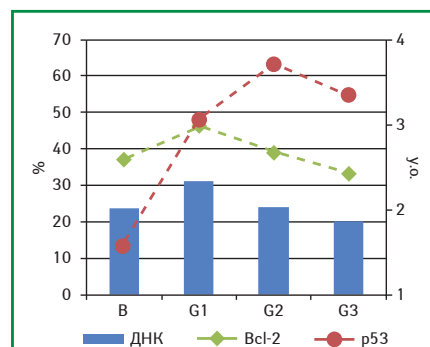


Рис. 1. Середній вміст ДНК (у.о.) у ядрах пухлинних клітин ($N_{ДНК}$), кількість клітин (%), що експресують Vcl-2 та p53, для пухлин різного ступеня дедиференціювання: В — доброякісні новоутворення; G1, G2 і G3 — АКТК відповідного ступеня дедиференціювання

всієї вибірки показав пряму пропорційну залежність між ступенем дедиференціювання (G) та частотою експресії пухлинними клітинами p53 ($\rho = 0,365$, $p < 0,01$), а також між частотою експресії Vcl-2 та p53 ($\rho = 0,212$, $p < 0,05$) (див. рис. 1). Окрім цього, виявлено кореляцію між відсотком пухлин, що експресують p53, та ступенем анаплазії пухлини, проте вважати її достовірною можна тільки для G1 та G2 (рис. 2). У міру зростання рівня анаплазії відзначають збільшення частки пухлин, що експресують p53. Подібної залежності щодо Vcl-2 не простежують.

Проведений аналіз не виявив взаємозв'язку між частотою експресії Vcl-2 і p53 у пухлинних клітинах і середнім вмістом ДНК у їхніх ядрах у цілому. Тому наступним кроком стало встановлення наявності кореляції між зазначеними параметрами окремо у різних за плоідністю пухлинах. У досліджуваній вибірці пухлини підгрупи D становили 15,9% (n=14), D+ — 51,1% (n=45) і T+ — 33% (n=29). Для D аналіз не дав статистично достовірних результатів через малу кількість випадків. Проте кореляційний

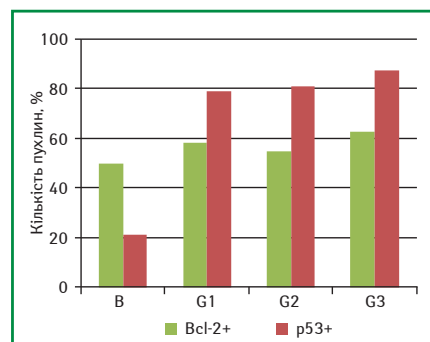


Рис. 2. Відносна кількість пухлин, що експресують Vcl-2 та p53, при різному ступені дедиференціювання: В — доброякісні новоутворення; G1, G2 і G3 — АКТК відповідного ступеня дедиференціювання

аналіз для двох інших підгруп продемонстрував існування зв'язку: між середнім вмістом ДНК в ядрах і частотою експресії p53 ($\rho=0,313$, $p<0,05$) — для D+, а також між середнім вмістом ДНК в ядрах і частотою експресії Bcl-2 — для підгрупи T+ ($\rho=0,416$, $p<0,05$) (рис. 3). Для підгрупи D+, крім цього, зберігається кореляція між ступенем дедиференціювання та відсотком клітин, що експресують p53. Логічним було б припущення, що ця залежність визначається, в першу чергу, не стільки плоідністю, скільки фенотипом пухлини, адже для пухлин із фенотипом Bcl-2 навряд буде існувати залежність між вмістом ДНК і рівнем експресії даного маркера та навпаки.

Для пухлин із фенотипом p53+/Bcl-2 не виявлено кореляційних зв'язків із вмістом ДНК у ядрах пухлинних клітин як у цілому для фенотипової групи, так і для різних за вмістом ДНК підгруп. Це наштовхує на думку про вторинне значення p53 порівняно з Bcl-2 для зв'язку з кількістю ДНК в ядрі. Отже, кореляції, виявлені у підгрупах, слід визначати насамперед за частотою експресії Bcl-2, а точніше, наявністю чи відсутністю останньої у певній підгрупі.

Проведений аналіз для фенотипу Bcl-2+ окремо для трьох підгруп показав кореляційну залежність для T+ між середнім вмістом ДНК у ядрі та частотою експресії Bcl-2 ($\rho=0,518$, $p<0,05$) (рис. 4). Для підгрупи D+ простежується негативна кореляція між частотою експресії

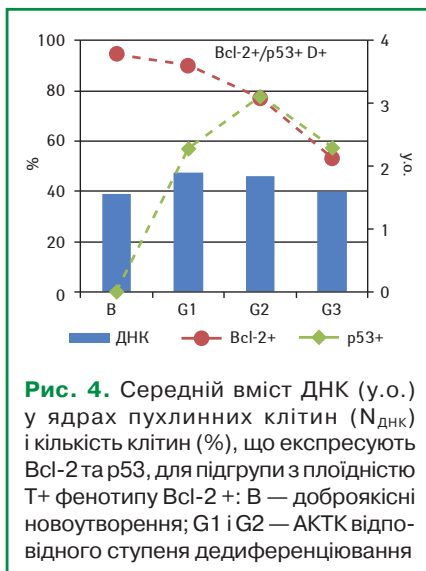


Рис. 4. Середній вміст ДНК (у.о.) у ядрах пухлинних клітин ($N_{\text{ДНК}}$) і кількість клітин (%), що експресують Bcl-2 та p53, для підгрупи з плоідністю T+ фенотипу Bcl-2+: B — доброякісні новоутворення; G1 і G2 — АКТК відповідного ступеня дедиференціювання

ких, що розвиваються за рахунок мікросателітарної нестабільності чи за епігенетичним механізмом, наявність експресії Bcl-2 та/або p53 практично не призводить до підвищення вмісту ДНК у ядрах їх клітин. Для пухлин, які проявляють ознаки поліплоїдії, що пов'язують з хромосомною нестабільністю, характерна кореляція між вмістом ДНК і відносною кількістю клітин, що експресують ці маркери (див. рис. 3).

Слід зазначити, що наявність або відсутність експресії Bcl-2 та p53 у клітинах АКТК у цілому достовірно не відрізняється в пухлинах різного ступеня G (див. рис. 2) і не пов'язана з пухлинною прогресією, а визначається патогенетичним механізмом її виникнення [3, 13, 17, 32]. Разом з тим у міру підвищення ступеня анаплазії у пухлинах

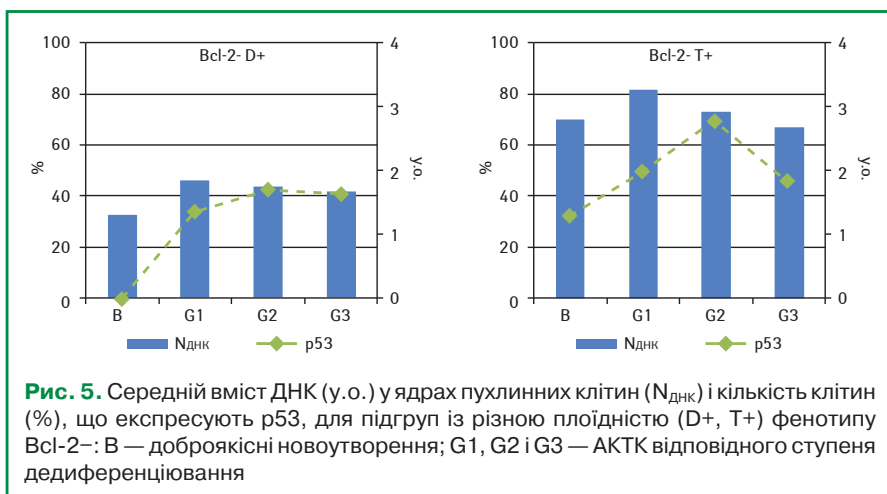


Рис. 5. Середній вміст ДНК (у.о.) у ядрах пухлинних клітин ($N_{\text{ДНК}}$) і кількість клітин (%), що експресують p53, для підгруп із різною плоідністю (D+, T+) фенотипу Bcl-2-: B — доброякісні новоутворення; G1, G2 і G3 — АКТК відповідного ступеня дедиференціювання

Bcl-2 та ступенем дедиференціювання ($\rho=-0,517$, $p<0,01$). Щодо фенотипу Bcl-2-, як і припускали, вміст ДНК корелює з частотою експресії p53 у другій та третій підгрупах ($\rho=0,533$ і $\rho=0,630$ відповідно; $p<0,05$) (рис. 5).

Найчисельнішою фенотиповою групою в цьому дослідженні за двома маркерами є група Bcl-2+/p53+ — 40 (45,5%) випадків. Кореляційний аналіз зазначеного фенотипу для кожної підгрупи за плоідністю показав існування залежності середнього вмісту ДНК в ядрах від ступеня дедиференціювання пухлини та його кореляцію з частотою експресії Bcl-2 ($\rho=-0,459$ і $\rho=-0,494$ відповідно; $p<0,05$) (рис. 6).

Таким чином, проведені дослідження показали, що епітеліальні пухлини товстої кишки мають широкий спектр частоти експресії Bcl-2 та p53, причому її рівень відрізняється і змінюється залежно від G та вмісту ДНК. Зростання останнього, у свою чергу, певною мірою залежить від наявності зазначених протеїнів. При цьому експресія Bcl-2 призводить до більш значного, ніж p53, збільшення вмісту ДНК в ядрах клітин АКТК.

Для АКТК, яким не притаманна гіперплоїдія та які можна віднести до та-

після періоду росту відбувається зменшення частки клітин, що експресують Bcl-2 та p53 (див. рис. 1). Це можна розглядати як свідчення зміни різноманітного клітинного складу новоутворення при пухлинному прогресуванні, яке призводить до появи клітин домінуючого фенотипу. Останні, втрачаючи низку ознак, притаманних клітинам вихідної



Рис. 6. Середній вміст ДНК (у.о.) у ядрах пухлинних клітин ($N_{\text{ДНК}}$) і кількість клітин (%), що експресують Bcl-2 та p53, для підгрупи D+ фенотипу Bcl-2+/p53+: B — доброякісні новоутворення; G1, G2 і G3 — АКТК відповідного ступеня дедиференціювання

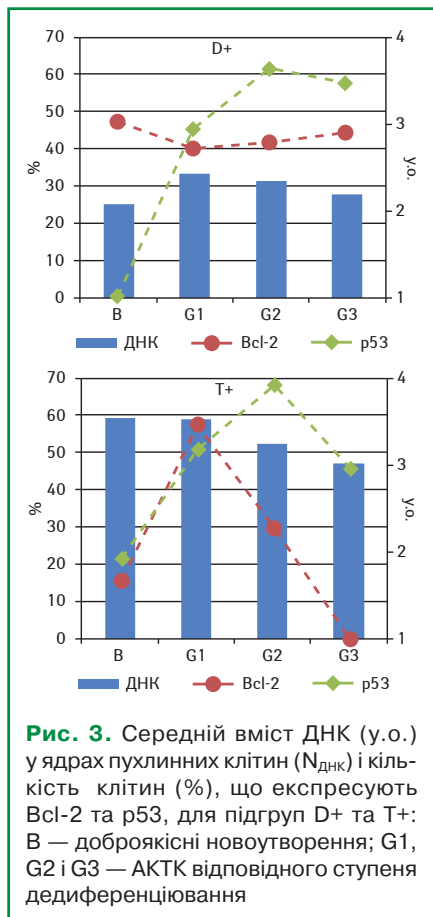


Рис. 3. Середній вміст ДНК (у.о.) у ядрах пухлинних клітин ($N_{\text{ДНК}}$) і кількість клітин (%), що експресують Bcl-2 та p53, для підгруп D+ та T+: B — доброякісні новоутворення; G1, G2 і G3 — АКТК відповідного ступеня дедиференціювання

тканини, зберігають високу життєздатність і визначають подальший перебіг пухлинного процесу.

ВИСНОВКИ

АКТК мають широкий спектр частоти експресії Bcl-2 та p53, причому її рівень відрізняється і змінюється залежно від G та вмісту ДНК у ядрах клітин.

Збільшення вмісту ДНК у ядрах клітин пухлини супроводжується підвищенням рівня кореляції з експресією Bcl-2 та p53. Найвність експресії Bcl-2 призводить до більш значного, ніж p53, збільшення кількості ДНК у ядрах клітин АКТК.

Визначення експресії Bcl-2 та p53 як самостійної ознаки АКТК є малоінформативним, однак значущим — як складової багатфакторної оцінки стану ядер клітин пухлини, пов'язаного, відповідно, з їхнім проліферативним потенціалом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Автандилов Г.Г. (2006) Диагностическая медицинская пloidометрия. Медицина, Москва, 192 с.
2. Грабовий О.М., Антонюк С.А., Воробей Є.А. (2013) Вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин епітelialних пухлин товстої кишки. Укр. морфол. альманах, 11 (1): 73–76.
3. Грабовий О.М., Антонюк С.А., Воробей Є.А. (2013) Мітотична активність та вміст нуклеїнових кислот у ядрах клітин епітelialних пухлин товстої кишки. Патологія, 2 (28): 13–16.
4. Лупа Х. (1980) Основы гистохимии (Пер. с немц.). Мир, Москва, 344 с.
5. Ташке К. (1980) Введение в количественную цитогистологическую морфологию (Пер. с рум.). Изд. акад. соц. Румынии, 192 с.
6. Akkiprik M., Ataizi-Celikel C., Dusunceli F. et al. (2007) Clinical significance of p53, K-ras and DCC gene

alterations in the stage I–II colorectal cancers. J. Gastrointest. Liver. Dis., 16(1): 11–17.

7. Bazan V., Migliavacca M., Tubiolo C. et al. (2002) Have p53 gene mutations and protein expression a different biological significance in colorectal cancer. J. Cell. Physiol., 191(2): 237–246.
8. Bolocan A., Ion D., Ciocan D., Padurarur D.N. (2012) Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. Chirurgia (Bucur), 107(5): 555–563.
9. Compton C.C., Fielding L.P., Burgart L.J. et al. (2000) Prognostic factors in colorectal cancer. Arch. Pathol. Lab. Med., 124: 979–994.
10. Flohil C., Janssen P., Bosman F. (1996) Expression of Bcl-2 protein in hyperplastic polyps, adenomas, and carcinomas of the colon. J. Pathol., 178(4): 393–407.
11. Gordon M., Margolin K., Talpaz M. et al. (2001) Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer. J. Clin. Oncol., 19(3): 843–850.
12. Guzińska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Kemona A. et al. (2009) Correlation between proliferation markers: PCNA, Ki-67, MCM-2 and antiapoptotic protein Bcl-2 in colorectal cancer. Anticancer Res., 29(8): 3049–3052.
13. Hadjihannas M.V., Brückner M., Jerchow B. et al. (2006) Aberrant Wnt/β-catenin signaling can induce chromosomal instability in colon cancer. PNAS, 103(28): 10747–10752.
14. Hawkins N., Lees J., Hargrave R. et al. (1997) Pathological and genetic correlates of apoptosis in the progression of colorectal neoplasia. Tumor Biol., 18(3): 146–156.
15. Hixon C., Furlong J., Silbergleit A. (1995) Flow cytometry in colon cancer: does flow cytometric cell cycle analysis help predict for short-term recurrence in patients with colorectal carcinoma? J. Natl. Med. Assoc., 87 (11): 803–806.
16. Hsieh J., Lin S., Chang M. et al. (2005) APC, K-ras, and p53 gene mutations in colorectal cancer patients: correlation to clinicopathologic features and postoperative surveillance. Am. Surg., 71(4): 336–343.
17. Kørner H. (2009) Microsatellite instability and DNA ploidy in colorectal cancer. Cancer, 115 (Issue 2): 271–282.
18. Krajewska M., Moss S.F., Krajewski S. et al. (1996) Elevated expression of Bcl-X and reduced bak in primary colorectal adenocarcinomas. Cancer Res., 15: 2422.
19. Kulendran M., Stebbing J., Marks C. et al. (2011) Predictive and prognostic factors in colorectal cancer: a personalized approach. Cancers (Basel), 29: 1622–1638.
20. Lopez-Crapez E., Bibeau F., Thézenas S. et al. (2005) p53 status and response to radiotherapy in rectal

cancer: a prospective multilevel analysis. Br. J. Cancer, 20: 2114–2121.

21. Lumachi F., Orlando R., Marino F. et al. (2012) Expression of p53 and Ki-67 as prognostic factors for survival of men with colorectal cancer. Anticancer Res., 32(9): 3965–3967.
22. Meek D. (2009) Tumour suppression by p53: a role for the DNA damage response. Nat. Rev. Cancer, 9: 714–723.
23. Ogino S., Nosho K., Kirkner G. et al. (2009) PIK3CA mutation is associated with poor prognosis among patients with curatively resected colon cancer. Am. Soc. Clin. Oncol., 32(14): 1477–1484.
24. Oshima C., Iriya K., Forones N. (2005) Ki-67 as a prognostic marker in colorectal cancer but not in gastric cancer. Neoplasma, 52(5): 420–424.
25. Paradiso A., Simone G., Petroni S. et al. (2000) Thymidilate synthase and p53 primary tumour expression as predictive factors for advanced colorectal cancer patients. Br. J. Cancer, 82(3): 560–567.
26. Park S.U., Choi E.S., Jang Y.S. et al. (2011) Effects of chromosomal polyploidy on survival of colon cancer cells. Korean J. Gastroenterol., 57(3): 150–157.
27. Pereira H., Silva S., Juliao R. et al. (1997) Prognostic markers for colorectal cancer: expression of p53 and Bcl-2. World J. Surg., 21(2): 210–213.
28. Petrișor O., Giușca E., Sajin M. et al. (2008) Ki-67, p53 and Bcl-2 analysis in colonic versus rectal adenocarcinoma. Rom. J. Morph. Embryol., 49(2): 163–171.
29. Porcelli B., Frosi B., Arezzini L. et al. (2001) Expression of p185 and p53 in benign and malignant colorectal lesions. Histochem. J., 33: 51–57.
30. Russo A., Bazan V., Iacopetta B. et al. (2005) The TP53 colorectal cancer international collaborative study on the prognostic and predictive significance of p53 mutation: influence of tumor site, type of mutation, and adjuvant treatment. J. Clin. Oncol., 23(30): 7518–7528.
31. Samowitz W., Curtin K., Ma K. et al. (2002) Prognostic significance of p53 mutations in colon cancer at the population level. Int. J. Cancer, 99: 597–602.
32. Sinicrope F., Sargent D. (2009) Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J. Clin. Oncol., 28(20): 3219–3226.
33. Sousa W., Rodrigues L., Silva J. et al. (2012) Immunohistochemical evaluation of p53 and Ki-67 proteins in colorectal adenomas. Arq. Gastroenterol., 49(1): 35–40.
34. Toledo F., Wahl M. (2006) Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. Nature Rev. Cancer, 6: 909–923.
35. Vousden K., Lane D. (2007) p53 in health and disease. Nature Rev. Mol. Cell. Biol., 8: 275–283.

Содержание ДНК в ядрах клеток аденокарцином толстой кишки и экспрессия Bcl-2 и p53

A.N. Grabovoy¹, S.A. Antoniuk¹, V.P. Silchenko², E.A. Vorobiey¹, T.M. Savchin¹

¹Национальный институт рака, Киев

²Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

Резюме. Проведенные исследования 88 аденокарцином и доброкачественных новообразований толстой кишки показали, что эти опухоли имеют широкий спектр частоты экспрессии Bcl-2 и p53, причем ее уровень отличается и меняется в зависимости от G и содержания ДНК в ядрах клеток. Увеличение количества ДНК в ядрах опухолевых клеток сопровождается повышением уровня корреляции с экспрессией Bcl-2 и p53. Наличие экспрессии Bcl-2 приводит к более значительному, чем p53, повышению содержания ДНК в ядрах клеток аденокарцином толстой кишки. Определение экспрессии Bcl-2 и p53 в качестве самостоятельного признака аденокарциномы толстой кишки является малоинформативным, однако значимым — как составляющего многофакторной оценки состояния ядер клеток опухоли, связанного, соответственно, с их пролиферативным потенциалом.

Ключевые слова: аденокарцинома толстой кишки, ДНК, Bcl-2, p53.

The DNA content in colon adenocarcinomas' cells nuclei and expression of Bcl-2 and p53

A.N. Grabovoy¹, S.A. Antoniuk¹, V.P. Silchenko², E.A. Vorobiey¹, T.M. Savchin¹

¹National Cancer Institute, Kyiv

²P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Summary. Carried out researches 88 adenocarcinomas and benign tumors of colon, showed that these tumors have a wide range of Bcl-2 and p53 expression frequency, where their level differs and varies depending on the G and DNA content in the cells' nuclei. Increase of DNA in the tumor's cells nuclei is accompanied by rising correlation levels with Bcl-2 and p53 expression. Presence of Bcl-2 expression leads to more significant, than p53, increase of DNA amount in the colon adenocarcinoma nuclei. Determination of the Bcl-2 and p53 expression as independent signs of adenocarcinoma of the colon is uninformative, but it is significant multifactorial assessment component associated with tumor's cells proliferative potential.

Key words: colon adenocarcinoma, DNA, Bcl-2, p53.