

РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ: ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА

Р. Н. МОЛЧАНОВ, И. С. ШПОНЬКА

Днепропетровская Медицинская Академия, Украина, г. Днепропетровск.

Резюме. Влияние хронического воспаления, вызванного уропатогенными штаммами бактерий на течение рака мочевого пузыря, является малоизученным вопросом. Целью исследования было установление наличия связи экспрессии маркеров CD95, p53, Ki-67, Bcl-2, BAX, E-кадгерина, β -катенина, ЦОГ-2, eNOS и iNOS с клинико-патологическими характеристиками поверхностного рака мочевого пузыря и наличием сопутствующего воспалительного процесса. Выполнено иммуногистохимическое исследование указанных маркеров в биоптатах, полученных у 44 пациентов с поверхностным раком мочевого пузыря, которые были разделены на 2 группы по наличию или отсутствию сопутствующей инфекции мочевых путей. Результаты и выводы. 1. В биоптатах опухолевой ткани отмечается статистически достоверное повышение маркеров p53, Ki67 и снижение CD95, BAX, E-кадгерина, β -катенина по сравнению с контролем, что свидетельствует о снижении активности апоптоза, повышении пролиферации и снижении адгезивных свойств уротелия. 2. Повышение экспрессии ЦОГ-2 и iNOS в опухолевой ткани создает условия, благоприятные для дальнейшего развития опухоли. Достоверное увеличение экспрессии iNOS на фоне воспалительного процесса может свидетельствовать в пользу негативного воздействия воспаления на течение опухолевого процесса. 3. Наличие прямой сильной связи между экспрессией p53 и Ki67, bcl-2 и BAX в I группе, bcl-2 и Ki67, BAX, β -катенина во II группе свидетельствует об изменении характера взаимодействия исследованных факторов на фоне воспалительного процесса и быть причиной изменения характера протекания опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря CD95, p53, Ki-67, Bcl-2, BAX, E-кадгерин и β -катенин, ЦОГ-2, eNOS, iNOS.

BLADDER CANCER ON THE BACKGROUND CHRONIC INFLAMMATION: IMMUNOHISTOCHEMICAL ASSESSMENT

R.N. MOLCHANOV, I.S. SHPON'KA

Dnipropetrovsk Medical Academy, Ukraine, Dnipropetrovsk.

Resume. Effect of chronic inflammation caused by uropathogenic strains of bacteria for a bladder cancer is a little-studied subject. Objective was to reveal the presence of relations between expression of CD95, p53, Ki-67, Bcl-2, BAX, E-cadherin and β -catenin COX-2, eNOS и iNOS markers and clinicopathological characteristics of superficial bladder cancer in presence of concomitant urinary tract infection. Materials and methods. Immunohistochemical study of expression mentioned above markers in biopstates taken from 44 superficial bladder cancer patients who were divided into groups according to absence or presence of concomitant urinary tract infection. Results and conclusions. 1. Statistically significant increase of markers p53, Ki67 and decrease CD95, BAX, E-cadherin and β -catenin expression in tumor tissue as against the control was found. That testifies to decrease apoptotic activity and adhesive properties, increase of proliferation of urothelium. 2. Increased expression of COX-2 and iNOS in the tumor tissue creates conditions favorable for the further development of the tumor. Statistically significant increase in the expression of iNOS on the background of the inflammatory process may be evidence in favor of the negative effects of inflammation on the course of cancer. 3. Presence of strong positive relationship between p53 and Ki67, bcl-2 and BAX expression in I group; bcl-2 and Ki67, BAX, β -catenin expression in II group can testify about changing of the investigated factors' interaction and be the reason of tumoral development against the background of inflammatory process.

Keywords: bladder cancer, CD95, p53, Ki-67, Bcl-2, BAX, E-cadherin, β -catenin, COX-2, eNOS и iNOS

Переходноклеточный рак мочевого пузыря является наиболее частым злокачественным заболеванием органов мочевыделительной системы. В 75% случаев рак мочевого пузыря диагностируют в ранней стадии, для которой стандартными методами лечения являются трансуретральная резекция мочевого пузыря с последующей адъювантной внутривезикулярной химио- или иммунотерапией. Частые рецидивы и связанная с ними прогрессия, которые наблюдаются при поверхностном раке мочевого пузыря в 60-70% и 15% соответственно, требуют пожизненного наблюдения и лечения. Изучение факторов риска развития РМП является важным компонентом поиска эффективных методов профилактики и лечения первичного заболевания и его рецидивов. Одним из доказанных факторов риска является хронический цистит, развивающийся на фоне шистосомоза [1]. В то же время влияние хронического воспаления, вызванного уропатогенными штаммами бактерий на течение рака мочевого пузыря, является малоизученным вопросом.

Развитие злокачественных изменений уротелия, приводящих к развитию рака мочевого пузыря и его рецидивов, являются многостадийным процессом. В основе постепенно наступающих изменений лежит ряд явлений, происходящих на генетическом уровне, включающих активацию онкогенов, инактивацию генов-супрессоров образования опухолей и нарушением генов, кодирующих процесс апоптоза [2].

Одним из механизмов индукции апоптоза является система рецептора смерти Fas (Apo1/CD95) и Fas лиганда (FasL). Повреждение Fas гена может приводить к снижению его функции апоптоза и служить одним из патогенетических звеньев развития рака мочевого пузыря [3].

Важным звеном регуляции клеточного цикла, выполняющим функцию супрессора образования злокачественных опухолей, является транскрипционный фактор p53. Возникновение мутаций гена p53 является наиболее частым генетическим повреждением, наблюдающимся в раковых опухолях человека [3].

В регуляции апоптоза участвует семейство протеинов bcl-2, в котором различают проапоптозные и антиапоптозные белки. Нарушение их баланса, связанные с мутациями и изменению экспрессии

соответствующих генов играют важную роль в канцерогенезе [4].

Ki-67 является ядерным протеином, связанным с пролиферацией клеток и связанный с транскрипцией рибосомальной РНК. Увеличение фракции Ki-67+ опухолевых клеток связано с ухудшением прогноза течения ряда опухолей, в том числе и рака мочевого пузыря [5].

В последнее время объектом исследования являются кадгерин-катениновые комплексы, определяющие способность к межклеточной адгезии. Кадгерины, представляют собой трансмембранные протеины, регулирующие кальций зависимую межклеточную адгезию и посредством внутриклеточных протеинов - катенинов связаны с цитоскелетом [6]. При большинстве человеческих раков дисфункция E-кадгерин-катенинового комплекса связана со снижением клеточной и тканевой дифференцировки, большей инвазивностью и метастатическим потенциалом [7].

Одним из важных звеньев канцерогенеза считается циклооксигеназа (ЦОГ) - фермент, участвующий в синтезе простагландинов которые стимулируют опухолевый рост путем стимуляции клеточной пролиферации, ангиогенеза и подавления апоптоза и иммунной защиты [8].

В воспалительной теории канцерогенеза ведущая роль отводится оксидативному стрессу. Он является причиной повреждения ДНК кислородными радикалами, эндогенными источниками которых являются воспалительные клетки, такие как нейтрофилы, макрофаги и эозинофилы. Признаком оксидативного стресса также является изменение уровней оксида азота (NO) и его синтаз (NOS) [9].

Изучение перечисленных выше маркеров, определяющих поведение опухолевых клеток, а также исследование их взаимной связи и зависимости от клинико-патологических особенностей опухолей является актуальным с точки зрения оценки влияния факторов риска и эффективности различных лечебных стратегий и на протекание опухолевого процесса.

Целью исследования явилось установление наличия связи экспрессии маркеров CD95, p53, Ki-67, Bcl-2, BAX, E-кадгерина и β -катенина, циклооксигеназы 2 типа (ЦОГ-2), эндотелиальной (eNOS) и индуцированной синтаз (iNOS) с клинико-патологическими характеристиками

поверхностного рака мочевого пузыря и наличием сопутствующего воспалительного процесса.

Материалы и методы. Исследовали биопсийный материал, полученный у 44 пациентов с поверхностным переходноклеточным (Ta-T1) раком мочевого пузыря умеренного и высокого уровня дифференцировки. Пациенты разделены на 2 группы по 22 человека в соответствии с отсутствием (I группа) или наличием (II группа) сопутствующей инфекции мочевых путей. Контрольная группа представлена 8 пациентами в возрасте 58-72 лет (средний возраст 65,8 года) с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, у которых биоптаты получены во время трансуретральной резекции предстательной железы из области шейки мочевого пузыря.

Биоптаты для исследования получали при трансуретральной (39) или открытой (5) резекции мочевого пузыря на границе опухоли и интактной ткани стенки мочевого пузыря на глубину мышечного слоя.

Для проведения морфологического исследования использовали парафиновые блоки операционного и биопсийного материала. После проведения тщательного рутинного патогистологического исследования, срезы толщиной 4-6 мкм наносили на адгезивные предметные стекла SuperFrost Plus, затем депарафинизировали согласно принятым стандартам. После депарафинизации для восстановления антигенных свойств ткани проводили тепловую индукцию эпитопного (антигенного) восстановления (HIER – heat induction of epitope retrieval) путем нагревания в цитратном буфере с pH=6,0 в автоклаве (8 минут при температуре +121°C).

С целью определения экспрессии маркеров мы использовали спектр антител, который включал маркеры p53 (клон SP5), Ki-67 (клон SP6 (LabVision)), bcl-2 (клон 100/D5 (LabVision)), Bax, CD95/Fas, β -Catenin, E-cadherin (клон NCH-38), Nitric Oxide Synthase inducible (iNOS), Nitric Oxide Synthase endothelial (eNOS), COX-2.

Инкубацию срезов с первичными антителами проводили во влажных камерах при температуре 23-25°C в течение 30 минут. Титр антител подбирали индивидуально для каждого маркера. Следующий этап иммуногистохимического (ИГХ) исследования проводили с использованием систем визуализации UltraVision Quanto и UltraVision LP (LabVision), идентификация реакций

проводилась с помощью хромогена DAB под контролем микроскопа на протяжении от 20 секунд до 3 минут.

Для дифференцирования структур тканей срезы дополнительно окрашивали гематоксилином Майера.

Количественные и качественные показатели экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях зрения микроскопа гистологических срезов при увеличении $\times 100, \times 400$. Оценка экспрессии каждого маркера проводилась индивидуально в соответствии с рекомендациями других исследователей.

При оценке иммуногистохимической (ИГХ) окраски использовался полуколичественный метод, в соответствии с которым выделяли 4 категории: 0 – негативная реакция (окраска < 5% клеток), 1 – слабая окраска (позитивно окрашены отдельные клетки или слабая окраска всего эпителия), 2 – умеренно выраженная окраска (большая часть позитивно окрашенных клеток) и 3 – интенсивная окраска (практически все клетки эпителия позитивно окрашены). Интенсивность ИГХ окраски при исследовании экспрессии Ki67 выражали в % клеток с позитивной реакцией.

Для статистической оценки использовали стандартный описательный, непараметрические для оценки различия групп (U-критерий Манна-Уитни), корреляционный (метод ранговой корреляции Спирмена) анализы. Достоверность статистической значимости различий, уровней значимости и достоверность корреляционных коэффициентов принимались при $P < 0,05$. Обработка данных осуществлялась с использованием статистического пакета Statistica 6.0.

Результаты и их обсуждение. При оценке клинко-патологических критериев в I и II группах мы не выявили достоверных различий в сравниваемых группах по таким параметрам как возраст, пол, уровень дифференцировки опухоли, стадия или частота рецидива. У пациентов с сопутствующим воспалением в ряде случаев наблюдалась плоскоклеточная метаплазия.

Образцы опухоли и подлежащей ткани, полученные у пациентов II группы, идентифицировались достаточно четко по наличию инфильтрации ткани полиморфноядерными лейкоцитами.

Результаты полуколичественного исследования иммуногистохимических маркеров представлены в табл. №1.

Таблица №1.

Показатели степени экспрессии исследованных ИГХ маркеров у пациентов с раком мочевого пузыря (M±m)[£]

Маркер	I группа N=22	II группа N=22	Контроль N=8
CD95	1,23±0,43*	1,09±0,29*	1,75±0,46
p53	0,36±0,49*	0,32±0,47*	0
Ki67 (%)	27,55±22,26*	36,64±20,71*	7,13±2,3
bcl-2	0,68±0,89	0,59±0,73	0,25±0,46
BAH	1,36±0,49*	1,73±0,7	2,38±0,74
Е-кадгерин	0,68±0,84*	0,64±0,66*	1,63±0,52
β-катенин	2,09±0,68	1,77±0,81*	2,5±0,53
COX-2	1,55±1,01*	1,55±0,73*	0
iNOS	1,0±0,87 [†] *	1,95±0,57 [†] *	0
eNOS	0,95±0,65	1,05±0,49	1,37±0,51

* p<0,05 - достоверное отличие от показателей контрольной группы

[†] p<0,05 – достоверное отличие показателей II и III групп[£] M- медиана, m- стандартное отклонение

В контрольной группе мы выявили умеренно выраженную ИГХ окраску CD95+ эпителия (1,75±0,46). В биоптатах пациентов с опухолями мочевого пузыря окраска была менее интенсивной, определялись островки опухолевых клеток без окрашивания. Показатель интенсивности окраски CD95+ в I и II группах исследованных пациентов были достоверно (P<0,05) менее интенсивными и составили (1,23±0,43) и (1,09±0,29) соответственно. Полной потери окрашивания ткани на предмет маркера CD95+ мы не наблюдали ни у одного пациента. В то же время мы не наблюдали достоверного различия данного показателя в исследованных группах пациентов (P>0,05). Снижение интенсивности ИГХ CD95+ реакции можно объяснить тем, что большинство было представлено поверхностными опухолями, в то время, как полное отсутствие экспрессии CD95+ обычно наблюдается главным образом при инвазивных опухолях [10].

ИГХ окраска на предмет экспрессии мутантного онкопротеина p53 была негативной в контрольной группе образцов. Во всех исследованных опухолях мы отметили позитивное окрашивание. При исследовании экспрессии p53 в опухолевой ткани в группах I и II мы не выявили достоверного различия интенсивности позитивного окрашивания, которая составила 0,36±0,49 и 0,32±0,47 соответственно (p > 0,05). Полученные результаты соответствуют современным данным о том, что как опухоль, так и

воспалительный процесс в мочевом пузыре может способствовать повышению экспрессии p53 [3].

Выявлено повышение среднего значения bcl-2 в ткани опухоли I (0,68±0,89) и II (0,59±0,73) групп по сравнению с контрольными образцами (0,25±0,46), хотя различие не было статистически достоверным (P>0,05). Показатель экспрессии Вах в биоптатах I группы пациентов (1,36±0,49) достоверно (P<0,05) отличался в сторону снижения по сравнению с контрольной группой (2,38±0,74). Во II группе он достоверно не отличался от группы контроля (1,73±0,7). Мы не выявили достоверного отличия интенсивности иммуногистохимической реакции bcl-2 и Вах в биоптатах, содержащих опухоль с воспалением и без воспаления. Согласно данным литературы при цистите наблюдается повышение экспрессии bcl-2, при этом достоверного различия не наблюдается при специфическом (шистосоматозном) и неспецифическом цистите. В то же время, в опухоли, возникшей на фоне шистосомоза, наблюдается более выраженная экспрессия этого маркера [2].

Известно, что Вах окрашивание значительно слабее в клетках переходноклеточного рака по сравнению с нормальной тканью мочевого пузыря. Снижение экспрессии Вах играет важную роль в развитии переходноклеточного рака, ее отсутствие связано с уменьшенной выживаемостью пациентов [11].

При ИГХ исследовании ядерного протеина Ki-67, установлено, что средний процент позитивно окрашенных клеток достоверно отличался в сторону повышения у пациентов с опухолью мочевого пузыря по сравнению с показателями в контрольной группе ($7,13 \pm 2,3\%$) ($P < 0,05$). Вследствие выраженного разброса данных не удалось установить достоверного различия экспрессии Ki-67 в опухолях при наличии сопутствующего воспалительного процесса (II группа) - $36,64 \pm 20,71\%$, и в I группе, где установлен показатель $27,55 \pm 22,26\%$ ($P > 0,05$).

Известно, Ki-67 является прогностическим фактором при различных видах лечения рака мочевого пузыря, независимым прогностическим фактором продолжительности безрецидивного периода. Повышение экспрессии Ki-67 по сравнению с нормой выявлено при специфическом (шистоматозном) и неспецифическом циститах (без значимых различий в пределах группы сравнения). В то же время, не выявлено различия экспрессии Ki-67 у пациентов с раком мочевого пузыря, протекающим на фоне шистосомоза и обычного рака мочевого пузыря [2].

Исследованы молекулы адгезии Е-кадгерин, β -катенин, являющиеся основными медиаторами клеточного взаимодействия в эпителиальной ткани. Установлено, что в контрольной группе наблюдалась выраженная иммуногистохимическая реакция клеточных мембран как в отношении Е-кадгерина - $1,63 \pm 0,52$, так и бетта-катенина - $2,5 \pm 0,53$. В биоптатах с опухолями мы выявили снижение данных показателей: Е-кадгерин - $0,68 \pm 0,84$ и $0,64 \pm 0,66$; β -катенин $2,09 \pm 0,68$ и $1,77 \pm 0,81$ в I и II группах, соответственно, которое достигало статистической значимости ($P < 0,05$) по сравнению с группой контроля (кроме показателя β -катенина в I группе). При сравнении показателей между исследованными группами достоверного различия не установлено ($P > 0,05$). По данным литературы в нормальном уротелии наблюдается выраженная мембранная экспрессия Е-кадгерина, подверженная индивидуальным вариациям. Потеря мембранной Е-кадгерин иммунореактивности коррелирует с высокой градацией развитой стадией и плохим прогнозом рака мочевого пузыря и других опухолей. Отмечено снижение экспрессии Е-

кадгерина в уротелии при наличии интерстициального цистита [12, 13].

При наличии воспалительного процесса экспрессия ЦОГ-2 наблюдалась как в эпителии, так и в стромальном компоненте, в то время как при опухоли мочевого пузыря без воспалительного процесса позитивная реакция наблюдалась только в эпителии. При этом достоверного различия в группах больных с опухолями не установлено ($p > 0,05$). Выявлено отсутствие экспрессии ЦОГ-2 с незначительными участками позитивной реакции в нормальной ткани мочевого пузыря, полученной при биопсии у пациентов контрольной группы.

Исследование эпителиальной и индуцибельной NO синтазы (eNOS, iNOS) как в эпителии биоптатов контрольной группы ($1,37 \pm 0,51$), так и в опухолевых клетках - ($0,95 \pm 0,65$ и $1,05 \pm 0,49$) биоптатов I и II групп больных соответственно. Мы не выявили достоверного различия экспрессии данного маркера при сравнении как с контрольной группой так и в группах исследования ($P > 0,05$). Полученные результаты соответствует данным Lin et al., 2003 которые также установили наличие экспрессии eNOS как в нормальном эндотелии мочевого пузыря, так и клетках рака мочевого пузыря [14].

Экспрессия iNOS выявленная в I группе ($1,0 \pm 0,87$) была достоверно ($P < 0,05$) ниже по сравнению с II группой ($1,95 \pm 0,57$). В биоптатах контрольной группы пациентов экспрессия данного маркера не выявлена.

По данным современных исследований iNOS экспрессируется в клетках, представляющих и окружающих опухоль мочевого пузыря. Предполагается, что высокий уровень NO в моче пациентов с раком мочевого пузыря может быть обусловлен активностью iNOS не только в опухолевой, но и в нормальной ткани мочевого пузыря. Гетерогенное окрашивание iNOS обнаружено в опухолевых клетках поверхностных и инвазивных опухолей, в то время как практически отсутствует в нормальном уротелии мочевого пузыря [15]. Кроме того, экспрессия iNOS связана с воспалительной реакцией слизистой мочевого пузыря различного генеза [16].

С целью обнаружения взаимных связей экспрессии исследуемых маркеров, а также их связи с клинико-морфологическими характеристиками мы использовали корреляционный анализ Спирмена (табл. №2).

Корреляции показателей экспрессии ИГХ маркеров у пациентов с раком мочевого пузыря

Показатели	Группа I (N=22)		Группа II (N=22)	
	Spearman (R)	p	Spearman (R)	P
Дифференцировка & Ki67	--*	--	0,633913	0,001536
Дифференцировка & β-катенин	--	--	0,479651	0,023887
Метаплазия & Ki67	--	--	0,597206	0,003340
Метаплазия & bcl-2	--	--	0,546952	0,008433
Метаплазия & β-катенин	--	--	0,438004	0,041467
Метаплазия & eNOS	--	--	0,527350	0,011666
p53 & Ki67	0,835001	0,000001	--	--
bcl-2 & BAX	0,857110	0,000000	0,709115	0,000220
Ki67 & bcl-2	--	--	0,890845	0,000000
bcl-2 & β-катенин	--	--	0,726008	0,000131

* -- В таблице опущены статистически недостоверные данные

Мы установили, что в группе пациентов с сопутствующей инфекцией мочевых путей наблюдается прямая связь умеренной и средней силы ($p < 0,05$) между такими патоморфологическими показателями, как уровень дифференцировки (или градации), наличия метаплазии и Ki67, bcl-2, eNOS, β-катенин. В I группе пациентов с опухолями без сопутствующего воспалительного процесса выявлена прямая сильная связь экспрессии p53 и протеина Ki-67, отражающего пролиферативные процессы ($R = 0,835001$, $p = 0,000001$). Исследования корреляции экспрессии bcl-2 показало наличие сильной прямой связи с экспрессией Ki-67 ($R = 0,890845$, $p < 0,000001$), и β-катенина ($R = 0,726008$, $p = 0,000131$), во II группе пациентов. В обеих группах наблюдалась сильная связь экспрессии bcl-2 и Bax ($R = 0,857110$ и $0,709115$, $p < 0,000001$ и $p = 0,00022$). Для большинства исследованных маркеров не выявили статистически достоверных коррелятивных связей с клинико-морфологическими характеристиками исследованных опухолей. Данный факт, по-видимому, связан с тем, что объектом исследований являются поверхностные опухоли умеренной и высокой степени дифференцировки с основным отличием – наличием сопутствующего воспалительного процесса. Приведенные выше литературные данные свидетельствуют о том, что подобные связи обычно выявляются при исследовании опухолей высокой градации в инвазивных стадиях, и характерными для них клиническими особенностями (метастазирование, выживаемость и т.д).

Выводы: 1. В биоптатах опухолевой ткани пациентов с поверхностным раком

мочевого пузыря отмечается статистически достоверное повышение маркеров p53, Ki67 и снижение CD95, BAX, Е-кадгерина, β-катенина по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует о снижении активности апоптоза, повышении пролиферации и снижении адгезивных свойств уротелия.

2. Повышение экспрессии ЦОГ-2 и iNOS в опухолевой ткани создает условия, благоприятные для дальнейшего развития опухоли. Достоверное увеличение экспрессии iNOS на фоне воспалительного процесса может свидетельствовать в пользу негативного воздействия воспаления на течение опухолевого процесса.

3. Наличие прямой сильной связи между экспрессией ИГХ маркеров p 53 и Ki67, bcl-2 и BAX в биоптатах пациентов I группы и bcl-2 с Ki67, BAX, и β-катенина, а также некоторых маркеров с метаплазией и уровнем дифференцировки в биоптатах пациентов II группы, свидетельствует об изменении характера взаимодействия исследованных факторов на фоне воспалительного процесса и может быть причиной изменения характера протекания опухолевого процесса.

Литература:

1. Burger M. Epidemiology and risk factors of urothelial bladder cancer/ Burger M., Catto J.W., Dalbagni G., et al. // Eur. Urol.- 2013.-V.63.-N2-P.234-241.
2. Abdulmir A.S. Tumor markers of bladder cancer: the schistosomal bladder tumors versus non-schistosomal bladder tumors/ Abdulmir AS, Hafidh RR, Kadhim HS, Abubakar F. // J. Exp. Clin. Cancer. Res. -2009.-V.28.-P.27.
3. Ruddon RW. Cancer biology. 4th edn, Oxford ; New York: Oxford University Press, 2007. P. 151-156.

4. Laulier C. The secret life of Bcl-2: apoptosis-independent inhibition of DNA repair by Bcl-2 family members/ Laulier C, Lopez BS. // *Mutat. Res.* - 2012.-V.751.-N2-P.247-257.
 5. Bullwinkel J. Ki-67 protein is associated with ribosomal RNA transcription in quiescent and proliferating cells/ Bullwinkel J., Baron-Luhr B., Ludemann A., Wohlenberg C., Gerdes J., Scholzen T. // *J. Cell. Physiol.* - 2006.-V.206.-P.624-635.
 6. Romanenko A. Aberrant expression of E-cadherin and beta-catenin in association with transforming growth factor-beta1 in urinary bladder lesions in humans after the Chernobyl accident/ Romanenko A., Morimura K., Kinoshita A., Wanibuchi H., Vozianov A., Fukushima S.// *Cancer science.* - 2006.-V.97.-P.45-50
 7. Koksai I.T. Reduced E-cadherin and alpha-catenin expressions have no prognostic role in bladder carcinoma/ Koksai I.T., Ates M., Danisman A., et al. // *Pathol. Oncol. Res.* -2006.-V.12.-P.13-19
 8. Marks F. Tumor promotion as a target of cancer prevention/ Marks F., Furstenberger G., Muller-Decker K. // *Recent Results Cancer. Res.* -2007.-V. 174.-P.37-47.
 9. Heller A. Apoptosis-inducing high (.)NO concentrations are not sustained either in nascent or in developed cancers/ Heller A. /*Chem. Med.Chem.* -2008.- N 3- P.1493-1499.
 10. Yamana K. Prognostic impact of FAS/CD95/APO-1 in urothelial cancers: decreased expression of Fas is associated with disease progression/ Yamana K., Bilim V., Hara N., et al. / *Br. J. Cancer.* - 2005.- V. 93.-N5-P.544-551.
 11. Gonzalez-Campora R. BCL-2, TP53 and BAX protein expression in superficial urothelial bladder carcinoma / Gonzalez-Campora R, Davalos-Casanova G, Beato-Moreno A, Garcia-Escudero A, Pareja Megia MJ, Montironi R, et al.// *Cancer Lett.* -2007.-V.250.-N2-P.292-299.
 12. Bryan R.T. Cadherin switching dictates the biology of transitional cell carcinoma of the bladder: ex vivo and in vitro studies/ Bryan R.T., Atherfold P.A., Yeo Y., et al. // *J. Pathol.* -2008.-V. 215.-P.184-194.
 13. Shie J.H. Higher levels of cell apoptosis and abnormal E-cadherin expression in the urothelium are associated with inflammation in patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome/ Shie J.H., Kuo H.C. // *BJU Int.* -2011. -V.108.-P. 136-141.
 14. Alvarez V. Inhibition of bacillus Calmette-Guerin-induced nitric oxide in bladder tumor cells may improve BCG treatment/ Alvarez V., Lodillinsky C., Umerez S., Sandes E., Eijan A.M. // *Int. J. Mol. Med.* - 2005.-V.16.-P.565-571.
 15. Cho K.H. Expression of nitric oxide synthase and aquaporin-3 in cyclophosphamide treated rat bladder/ Cho K.H., Hyun J.H., Chang Y.S., Na Y.G., Shin J.H., Song K.H. // *Int. Neurourol. J.* - 2010.-V.14.-P.149-156.
 16. Salim E.I. Elevated oxidative stress and DNA damage and repair levels in urinary bladder carcinomas associated with schistosomiasis/ Salim E.I., Morimura K., Menesi A., El-Lity M., Fukushima S., Wanibuchi H. // *Int. J. Cancer.* -2008.- V.123.-P.601-608.
- СУРУНКАЛИ ЯЛЛИГЛАНИШ ФОНИДА СИЙДИК ПУФАГИ РАКИ: ИММУНОГИСТОХИМИК БАХОЛАШ**
Р. Н. МОЛЧАНОВ, И. С. ШПОНЬКА
Днепропетровск медицина Академияси,
Украина, Днепропетровск ш.
- Бактерияларнинг уропатоген штамлари томонидан чакирилган сурункали яллигланишнинг сийдик пуфаги ракига таъсири кам урганилган муаммо хисобланади. Текширишдан мақсад CD95, p53, Ki - 67, Bcl - 2, BAX, Е-кадгерин, β-катенин, ЦОГ-2, eNOS ва iNOS маркерларни сийдик пуфаги юзаки раки ва қўшма яллигланиш жараёнининг клинко-патологик хусусиятлари билан алоқасини текшириш бўлди. Сийдик пуфаги юзаки раки билан оғриган 44 нафар беморларда юқорида келтирилган маркерларни биоптатларда иммуногистохимик текшириши ўтказилди. Беморлар сийдик йули қўшимча инфекцияси борлиги ва йуклигига қараб 2 гуруҳга бўлинди. Натижалар ва ҳулосалар. 1. Усма туқималарининг биоптатларида p53, Ki67 маркерларининг ошиши ва CD95, BAX, Е-кадгерин, β-катенин маркерларининг назоратдагига нисбатан камайганлиги аниқланди. Бу апаптоз фаоллигининг пасайганлиги, пролиферациянинг ошганлиги ва уротелий адгезив хусусиятларининг камайганлигидан дарак беради. 2. Усма туқимасида ЦОГ-2 ва iNOS экспрессиясининг ошиши, усманинг кейинги ривожланишига ижобий шароит яратади. Яллигланиш жараёни фонида iNOS экспрессиясининг ошиши, усма жараёни кечишига яллигланиш салбий таъсир қилганлигидан дарак бериши мумкин. 3. I гуруҳда p 53 ва Ki67, bcl - 2 ва BAX маркерлар орасида ҳамда II гуруҳда bcl – 2 ва Ki67, BAX, β-катенин маркерлари орасида қучли бевосита экспрессиянинг бўлиши яллигланиш фонида текширилган омилларнинг ва усма жараёни кечиши характери ўзгаришидан дарак беради.
- Қалит сузлар:** сийдик пуфаги раки CD95, p53, Ki - 67, Bcl - 2, BAX, Е-кадгерин и β-катенин, ЦОГ-2, eNOS, iNOS.