

Молекулярно-биологический маркер Bax при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы)

А.Д. Даренская, Н.В. Доброва, Е.В. Степанова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23

Контакты: Анна Дмитриевна Даренская darenskaya@bk.ru

Данный обзор литературы посвящен клинической значимости молекулярно-биологического маркера Bax при колоректальном раке. Приводится его детальная характеристика, рассматривается его роль в механизмах регуляции апоптоза, оценивается его прогностическое значение. Несмотря на то что в последние годы накапливается все больше данных о нарушениях нормальной экспрессии молекулярно-биологического маркера Bax при колоректальном раке, его влияние на прогноз заболевания изучено недостаточно, а многие вопросы, касающиеся его корреляции с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, нуждаются в уточнении.

Ключевые слова: молекулярно-биологические маркеры, Bax, гиперэкспрессия, апоптоз, колоректальный рак

Для цитирования: Даренская А.Д., Доброва Н.В., Степанова Е.В. Молекулярно-биологический маркер Bax при колоректальном раке: характеристика, роль в механизмах регуляции апоптоза, влияние на прогноз (обзор литературы). Онкологическая колопроктология 2019;9(1):19–25.

DOI: 10.17650/2220-3478-2019-9-1-19-25

Bax protein as a prognostic marker in colorectal cancer: characteristics, role in apoptosis regulation, and correlation with disease prognosis (literature review)

A.D. Darenskaya, N.V. Dobrova, E.V. Stepanova

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia;
23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

This review analyzes clinical significance of Bax biomarker in colorectal cancer. We cover the most important characteristics of this protein, describe its role in the apoptosis regulation mechanisms, and assess its prognostic value. Despite the fact that multiple studies have significantly improved our knowledge of Bax expression in colorectal cancer, its impact on the disease prognosis remains poorly understood. Many issues related to its correlation with clinical and morphological characteristics of the tumor still have to be clarified.

Key words: molecular biomarkers, Bax, overexpression, apoptosis, colorectal cancer

For citation: Darenskaya A.D., Dobrova N.V., Stepanova E.V. Bax protein as a prognostic marker in colorectal cancer: characteristics, role in apoptosis regulation, and correlation with disease prognosis (literature review). *Onkologicheskaya Koloproktologiya = Colorectal Oncology* 2019;9(1):19–25.

Введение

За последние десятилетия достигнут значительный прогресс в понимании молекулярной биологии клетки. Интенсивно изучаются механизмы контроля клеточного деления и смерти, поддержания генетической стабильности, путей передачи сигнала от рецепторов в ядро и т.д. [1]. Оказалось, что структурные и функциональные изменения некоторых белков, участвующих в этих процессах, могут приводить к трансформации клеток. Стало известно, что злокачественный фенотип опухоли определяется сочетанием множества молекулярных изменений, накопление которых

в процессе развития и прогрессии опухоли обусловлено нарушением активности и функционирования целого ряда генов, в частности протоонкогенов, генов-супрессоров опухолевого роста (антионкогенов) и продуктов их экспрессии [2–6]. Обнаружено, что существует большая группа генов-модуляторов, не отвечающих за злокачественную трансформацию клеток, но способствующих распространению опухоли. Сведения о структурных и функциональных изменениях в генах послужили основой для выделения клинически значимых молекулярных факторов. Особенности экспрессии кодируемых этими генами белков могут

выявляться иммуногистохимическими (ИГХ) методами в клетках рака толстой кишки (РТК) и служить специфическими показателями биологической активности раковых клеток. Исследование особенностей биологического поведения опухоли является в настоящее время одной из наиболее актуальных проблем онкологии [7–11].

Общие представления о молекулярно-биологических маркерах

На сегодняшний день известно более 100 белков и/или генов, изменения которых ассоциированы с ростом злокачественных клеток. Каждая опухоль является уникальной по набору нарушений, вовлеченных в процессы канцерогенеза. Такие нарушения, определяемые в опухолевой ткани, и получили название молекулярно-биологических маркеров (МБМ) [12]. Другими словами, МБМ опухолей – это определенные хромосомные и генные мутации, а также экспрессия различных молекул клеточного и иного происхождения, подвергающихся качественным или количественным специфическим изменениям и участвующих в развитии и прогрессировании злокачественных заболеваний [1].

Основная цель исследования МБМ, наряду с улучшением понимания механизмов патогенеза болезни, – это анализ возможности их использования для определения индивидуального риска развития злокачественных новообразований, диагностики болезни на ранних сроках, оценки прогноза заболевания, для определения больных с достаточно высоким риском рецидива болезни и/или метастазирования, обоснования выбора индивидуальной тактики лечения, а также для предсказания эффективности проводимого лечения.

Основные методы определения статуса белков в ткани опухоли основаны на 2 подходах: определении изменений на геномном уровне (по амплификации гена, по увеличению числа копий мРНК, по наличию мутантного гена) или на белковом уровне (по гиперэкспрессии белка в опухоли, по экспрессии мутантного белка) [13].

Большинство изучаемых на сегодняшний день МБМ связаны с 6 основными патологическими клеточными процессами, которые совместно определяют способность клетки к злокачественному росту: независимость от ростовых сигналов; нечувствительность к сигналам, блокирующим деление; уклонение от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза); возможность неограниченного деления; адекватный ангиогенез; способность опухолевых клеток к инвазии и метастазированию. Каждое из этих изменений в физиологии клетки представляет собой успешное преодоление противоопухолевых защитных механизмов, действующих в клетках и тканях. Все эти 6 изменений должны иметь место для превращения нормальной клетки в опухолевую. И только суммированные данные

о статусе ключевых белков, участвующих в канцерогенезе, дают представление о злокачественном потенциале каждой отдельной опухоли [14, 15].

Большое внимание онкологов сегодня привлекают новые терапевтические подходы, базирующиеся на достижениях молекулярной биологии. Появилось множество сообщений о том, что определение экспрессии МБМ в опухоли может не только давать дополнительную информацию о клиническом течении злокачественного процесса независимо от лечебного воздействия, о биологическом поведении опухоли: скорости роста, способности к инвазии и метастазированию (т.е. о прогнозе заболевания) (прогностическая роль МБМ), но и предсказывать чувствительность/резистентность конкретного новообразования к специфической противоопухолевой терапии (предиктивная роль) [1].

МБМ, которые могли бы использоваться для прогнозирования течения опухолевого процесса, должны соответствовать определенным критериям [16]. Маркер должен иметь ясную биологическую значимость (прогностическое значение маркера может быть объяснено его механизмом действия в клетке), тестироваться стандартизованными методами (в том числе ИГХ), иметь оптимальную точку разделения опухолей на положительные и отрицательные – так называемую разграничительную (cut-off) точку. Результаты тестирования маркера должны воспроизводиться в различных лабораториях. Должна быть определена группа больных, для которых маркер имеет прогностическое значение, а прогностическая значимость – подтверждена в достаточном количестве ретро- и проспективных исследований.

Правильная оценка биологических факторов, коррелирующих с прогнозом заболевания и продолжительностью жизни пациентов, важна как при локализованных формах РТК, так и при наличии отдаленных метастазов [17, 18]. Некоторые молекулярные факторы коррелируют с прогнозом заболевания не только после удаления первичной опухоли, но и после резекции печени по поводу метастазов [17–20], а также необходимы для планирования лекарственной терапии и эффекта от ее проведения [7, 8, 12, 21–24].

Очевидно, что несостоятельность сложившихся систем выявления прогностически неблагоприятных групп больных колоректальным раком (КРР) обусловлена биологической гетерогенностью опухолей [25, 26]. Именно данная разнородность обуславливает возможные неблагоприятные исходы лечения КРР, стандартизованного по системе TNM, что может выражаться в «перелечивании» больных (проведении адьювантной терапии при заведомо благоприятном прогнозе) или «недолечивании» пациентов (отсутствии адьювантного лечения при ожидаемом плохом исходе) [27, 28]. В мире предпринимаются попытки изменения сложившейся ситуации и разработки линейек МБМ, которые могут использоваться для более

точного прогнозирования заболевания и определения показаний для проведения дополнительных методов лечения у больных КРР.

За последнее десятилетие проведено большое количество исследований, посвященных изучению МБМ при КРР [1, 29, 30]. Появились новые возможности прогнозирования течения болезни и выбора обоснованной терапии [1]. Большинство работ, посвященных изучению клинической значимости МБМ при РТК, сосредоточено на факторах, ответственных за пролиферацию и апоптоз (Ki-67, Bax, Bcl-2, p53 и др.).

Роль молекулярно-биологического маркера Bax в механизмах регуляции апоптоза; влияние на прогноз у больных колоректальным раком

Апоптоз, или запрограммированная гибель клетки, — это активная форма гибели клетки, являющаяся результатом реализации ее генетической программы, проявляющаяся морфологически в уменьшении размера клетки, конденсации и фрагментации хроматина, уплотнении цитоплазматической мембраны без выхода содержимого клетки в окружающую внеклеточную среду [31].

Баланс между пролиферацией и гибелью клеток является основополагающим процессом в жизнедеятельности организма [32]. Известно, что для опухолей характерен дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза [33, 34]. Увеличение популяции опухолевых клеток происходит не только за счет увеличения фракции делящихся клеток, но и за счет блокирования механизмов нормальной гибели клеток (апоптоза) [1]. Способность раковых клеток избегать запрограммированной гибели является важным механизмом опухолевой прогрессии, который резко увеличивает жизнеспособность опухолевых клеток и ведет к значительному повышению риска метастазирования [35, 36]. Соотношение скорости клеточной пролиферации и активности индукторов и ингибиторов апоптоза не только обуславливает опухолевую прогрессию, но и влияет на развитие дополнительных компонентов злокачественного фенотипа клеток РТК [9, 11, 12, 22]. Из всего вышесказанного следует, что изучение апоптоза и его ключевых МБМ (Bax, Bcl-2 и p53) дает ценную информацию об особенностях клинического течения опухолей человека [30, 37–39].

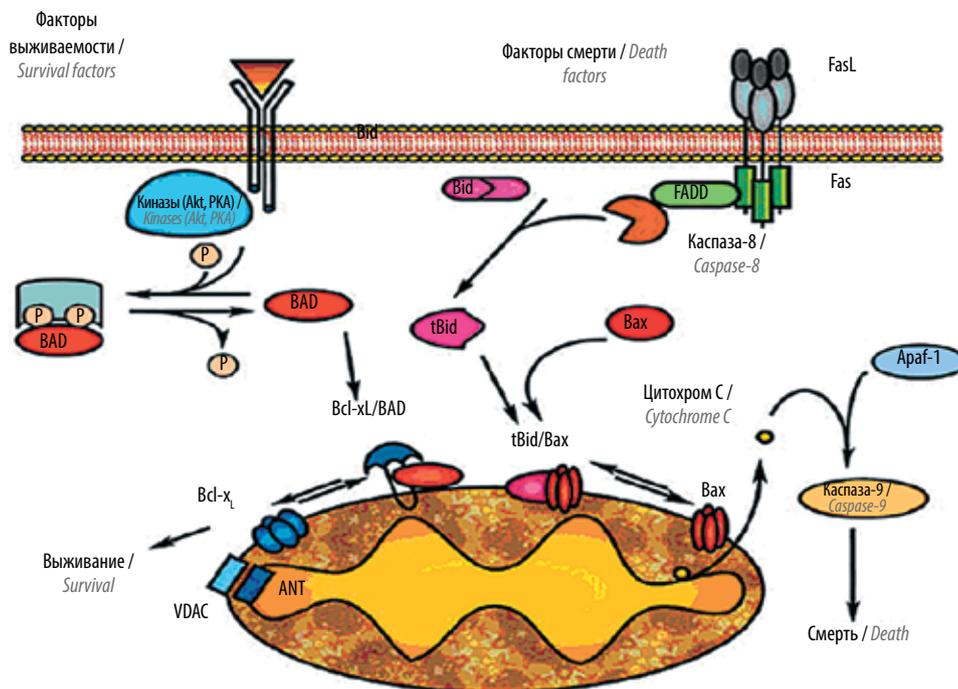
Процесс апоптоза условно разделяют на фазы инициации, проведения сигнала, активации каспаз и эндонуклеаз и специфической деградации ДНК, в результате чего наступает гибель клетки. Универсальный для большинства клеток этап деградации ДНК контролируют белки семейства Bcl-2 [30]. Каспазы (цистеинзависимые аспартатспецифические протеазы) играют центральную роль в апоптозе. Известны 3 пути активации каспаз: внутренний (митохондриальный) путь; внешний (рецепторзависимый) путь; общий (эффекторный) путь апоптоза.

При митохондриальном пути активации апоптотические стимулы (гипоксия, повреждение ДНК (радиация, химические вещества, канцерогены)) приводят к снижению митохондриального мембранного потенциала, транслокации белков (в том числе Bax) из митохондрий в цитоплазму и их последующей олигомеризации [40, 41]. Олигомеры Bax взаимодействуют с интегральным белком VDAC наружной мембраны митохондрий, встраиваются в наружную митохондриальную мембрану и стимулируют, таким образом, перемещение проапоптотических малых молекул (наиболее значимая из них — цитохром С) из межмембранного митохондриального пространства в цитоплазму клетки [42–46]. Также из митохондрий высвобождается AIF (апоптоз-индуцибельный фактор) [47–49]. Весь этот процесс регулируется белками семейства Bcl-2. Высвобождение цитохрома С из внутреннего митохондриального пространства и присутствие цитохрома С в цитоплазме активируют прокаспазу 9, запускаящую каспазный каскад, и белок Araf-1 (активирующийся под действием апоптотической протеазы фактор 1) [50–52]. В результате формируется апоптосома (цитохром С, Araf-1, каспаза 9), которая активирует каспазу 3, что в конечном итоге приводит к гибели клетки. При активации внутреннего пути процесс клеточной гибели не может быть остановлен действием ингибиторов каспаз. Активация митохондрий рассматривается как «точка, из которой нет возврата» в процессе апоптоза [53]. На рисунке представлен механизм запуска апоптоза белками семейства Bcl-2.

Белки этого семейства относятся либо к индукторам (проапоптотический белок Bax (Bcl-2-associated X-protein), стимулирующий высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий), либо к ингибиторам апоптоза (антиапоптотический белок Bcl-2 (B-cell lymphoma-2), предотвращающий транслокацию Bax за счет олигомеризации с этим белком и блокирующий тем самым высвобождение проапоптотических малых молекул из митохондрий, что предотвращает апоптоз) [42, 43, 54].

Белок Bax (ген *Bax* расположен на хромосоме 19 (19q13.3)) — один из основных регуляторов проапоптотического пути [44–46]. Этот белок является активатором апоптоза путем олигомеризации Bax/Bak, его основное действие — запуск митохондриального пути апоптоза. Кроме того, Bax образует гетеродимерные комплексы с локализованными в мембранах митохондрий антиапоптотическими молекулами, открывая закрытые до этого каналы, через которые происходит выброс цитохрома С [44–46].

Про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 находятся в постоянном динамическом равновесии. Соотношение активных форм этих белков определяет выбор между реализацией программы гибели и выживанием клетки: преобладание белка Bax способствует гибели клетки, а преобладание белка Bcl-2 блокирует апоптоз. Активация антиапоптотического гена *Bcl-2*



Краткая схема механизмов клеточной гибели [1]
Brief scheme of mechanisms underlying cell death [1]

и инактивация проапоптотического гена *Bax* приводят к аномальной экспрессии внутриклеточных белков, контролирующих апоптоз [30].

Основным методом определения белков семейства *Bcl-2* в опухоли является ИГХ-метод (основан на детекции уровня белка в клетке). Как правило, в клетках РТК наблюдается обратное соотношение уровней экспрессии *Bcl-2* и *Bax* [55, 56].

Как уже нами было сказано, изучение экспрессии маркеров апоптоза (в том числе белка *Bax*) дает ценную информацию об особенностях клинического течения различных новообразований человека, в т.ч. КРР [55, 57–61]. В научной литературе накапливаются данные о влиянии аномальной экспрессии маркеров апоптоза на клиническое течение и прогноз КРР [56, 62, 63], но сведения об экспрессии МБМ *Bax* по-прежнему немногочисленны [64–67].

Приводятся результаты исследований, свидетельствующие о том, что белок *Bax* может иметь значение как фактор, предсказывающий эффективность химиотерапии при метастатическом КРР [46].

В ряде работ, посвященных изучению прогностической значимости белка *Bax* [56, 62], усиление экспрессии данного маркера связывают с неблагоприятным прогнозом КРР. На основе многофакторного анализа авторы утверждают, что высокая экспрессия *Bax*, в дополнение к поздней стадии (Dukes' C), является независимым прогностическим параметром и, кроме того, маркером высокого риска местного рецидива для больных КРР [62].

С другой стороны, в отдельных работах отмечают, что фактором неблагоприятного прогноза для больных

КРР является низкая экспрессия белка *Bax* [68]. Кроме того, К. Schelwies и соавт. [68] считают, что для прогноза развития метастазов КРР в печени следует оценивать соотношение экспрессии *Bax* и белка-супрессора опухолевого роста p53.

Однако не все работы подтверждают прогностическое значение маркеров апоптоза (в том числе белка *Bax*) [55]. Так, I.K. Bukholm и J.M. Nesland провели ИГХ-исследование маркеров апоптоза в первичных аденокарциномах ($n = 93$) и не подтвердили самостоятельного прогностического значения ни одного из белков (в том числе *Bax*), а также их взаимосвязи с развитием метастазов [55].

Анализируя результаты всех вышеприведенных исследований, становится очевидно: несмотря на то что в последние годы накапливается все больше данных о нарушениях нормальной экспрессии *Bax* при КРР, влияние этого МБМ на прогноз заболевания изучено недостаточно, а многие вопросы, касающиеся его корреляции с клинико-морфологическими характеристиками опухоли, нуждаются в уточнении. Кроме того, имеются лишь единичные работы, анализирующие взаимосвязь маркеров апоптоза (в том числе белка *Bax*) с метастазированием КРР и факторами, влияющими на инвазивный потенциал опухолевых клеток.

Заключение

Среди большого количества молекулярно-биологических показателей, которые влияют на клиническое течение КРР, маркерам апоптоза (в частности, белку *Bax*) уделяется особое внимание. Белок *Bax* — один из наиболее изучаемых МБМ и привлекает

внимание исследователей многих специальностей как при изучении канцерогенеза, так и во взаимосвязи с прогнозом заболевания и ответом на терапию.

Несомненно, что вопрос о предиктивной роли и прогностической значимости белка Вах в опухолевых клетках у больных КРП требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Степанова Е.В. Клинические и экспериментальные аспекты изучения молекулярно-биологических маркеров при злокачественных новообразованиях. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 24 с. [Stepanova E.V. Clinical and experimental aspects of investigating molecular biomarkers in malignant neoplasms. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2008. 24 p. (In Russ.)].
2. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор). Биохимия 2000;65:5–33. [Kornin B.P. Targets of oncogenes and tumor suppressors: key for understanding basic mechanisms of carcinogenesis (review). Biokhimiya = Biochemistry 2000;65:5–33. (In Russ.)].
3. Копнин Б.П. Молекулярно-генетические изменения в злокачественных клетках. В кн.: Канцерогенез. Под ред. Д.Г. Заридзе. М.: Научный мир, 2000. С. 79–90. [Kornin B.P. Molecular changes in malignant cells. In: Carcinogenesis. Ed. by D.G. Zaridze. Moscow: Nauchnyy mir, 2000. P. 79–90. (In Russ.)].
4. Fearnhead N.S., Wilding J.L., Bodmer W.F. Genetics of colorectal cancer: hereditary aspects and overview of colorectal tumorigenesis. Br Med Bull 2002;64:27–43. PMID: 12421723.
5. Fearon E.R., Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell 1990;61(5):759–67. PMID: 2188735
6. Vogelstein B., Fearon E.R., Hamilton S.R. et al. Genetic alterations during colorectal tumor development. N Engl J Med 1988;319(9):525–32. PMID: 2841597. DOI: 10.1056/NEJM198809013190901.
7. Ahmed F.E. Development of novel diagnostic and prognostic molecular markers for sporadic colon cancer. Expert Rev Mol Diagn 2005;5(3):337–52. PMID: 15934812. DOI: 10.1586/14737159.5.3.337.
8. Ahmed F.E. Molecular markers that predict response to colon cancer therapy. Expert Rev Mol Diagn 2005;5(3):353–75. PMID: 15934813. DOI: 10.1586/14737159.5.3.353.
9. Arnold C. N., Blum H.E. Colon cancer: molecular markers. Dtsch Med Wochenschr 2005;130(14):880–2. PMID: 15800822. DOI: 10.1055/s-2005-865102.
10. Bianco A.R., Carlomagno C., De Laurentiis M. et al. Prognostic factors in human colorectal cancer. Tumori 1997;83(1 Suppl):S15–8. PMID: 9154061.
11. Houlston R.S. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. Mol Pathol 2001;54:206–14.
12. Bendardaf R., Lamlum H., Pyrhönen S. Prognostic and predictive molecular markers in colorectal carcinoma. Anticancer Res 2004;24(4):2519–30. PMID: 15330208.
13. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей. Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань: Титул, 2004. 456 с. [Immunohistochemical analysis of tumors: a guideline. Ed. by S.V. Petrov, N.T. Raykhlin. Kazan: Titul, 2004. 456 p. (In Russ.)].
14. Имянитов Е.Н., Хансон К.П. Молекулярная онкология: клинические аспекты. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2007. 211 с. [Imyanitov E.N., Khanson K.P. Molecular oncology: clinical aspects. Saint Petersburg: publishing house of Saint Petersburg Medical Academy of Postgraduate Education, 2007. 211 p. (In Russ.)].
15. Hanahan D., Weinberg R.A. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100(1):57–70. PMID: 10647931.
16. Gasparini G., Pozza F., Harris A.L. et al. Evaluating the potential usefulness of new prognostic and predictive indicators in node negative breast cancer patients. J Natl Cancer Inst 1993;85(15):1206–19. PMID: 8331681.
17. Aldrighetti L., Castoldi R., Di Palo S. et al. Prognostic factors for long-term outcome of hepatic resection for colorectal liver metastases. Chir Ital 2005;57(5): 555–70. PMID: 16241086.
18. Ambiru S., Miyazaki M., Isono T. et al. Hepatic resection for colorectal metastases: analysis of prognostic factors. Dis Colon Rectum 1999;42(5):632–9. PMID: 10344686.
19. Neal C.P., Garcea G., Doucas H. et al. Molecular prognostic markers in resectable colorectal liver metastases: a systematic review. Eur J Cancer 2006;42(12):1728–43. PMID: 16815701. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.01.056.
20. Yamada H., Kondo S., Okushiba S. et al. Analysis of predictive factors for recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastases. World J Surg 2001;25(9):1129–33. PMID: 11571947.
21. Пожариский К.М., Леенман Е.Е. Значение иммуногистохимических методов для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний. Архив патологии 2000;62(5):3–11. [Pozhariskiy K.M., Leenman E.E. Role of immunohistochemical assays in determining the treatment strategy and disease prognosis for cancer. Arkhiv patologii = Archives of Pathology 2000;62(5):3–11. (In Russ.)].
22. Bendardaf R., Lamlum H., Ristamäki R., Pyrhönen S. CD44 variant 6 expression predicts response to treatment in advanced colorectal cancer. Oncol Rep 2004;11(1):41–5. PMID: 14654900.
23. Cascinu S., Georgoulas V., Kerr D. et al. Colorectal cancer in the adjuvant setting: perspectives on treatment and the role of prognostic factors. Ann Oncol 2003;14 Suppl 2:25–9. PMID: 12810454.
24. Graziano F., Cascinu S. Prognostic molecular markers for planning adjuvant chemotherapy trials in Dukes' B colorectal cancer patients: how much evidence is enough? Ann Oncol 2003;14(7):1026–38. PMID: 12853343.
25. Немцова М.В., Пальцева Е.М., Баба-ян А.Ю. и др. Молекулярно-генетический анализ клональной внутриопухолевой гетерогенности в колоректальных карциномах. Молекулярная биология 2008;42(6):1040–7. [Nemtsova M.V., Paltseva E.M., Babayan A.Yu. et al. Molecular analysis of clonal intra-tumor heterogeneity in colorectal carcinomas. Molekulyarnaya biologiya = Molecular Biology 2008;42(6):1040–7. (In Russ.)].
26. A Multidisciplinary approach to the treatment of early colorectal cancer. Ed. by E. Chu. New York: CMPMedic, 2007. Pp. 70–71.
27. Perez R.O. Predicting response to neoadjuvant treatment for rectal cancer: a step toward individualized medicine. Dis Colon Rectum 2011;54(9):1057–8. DOI: 10.1097/DCR.0b013e31822182ce.
28. Sulzyc-Bielicka V., Domagala P., Majdanik E. et al. Nuclear thymidylate synthase expression in sporadic colorectal cancer depends on the site of the tumor. Virchows Arch 2009;454(6):695–702. DOI: 10.1007/s00428-009-0787-x.
29. Даренская А.Д. Первая линия лекарственной терапии метастатического колоректального рака. Новый режим лечения. Прогностическая значимость молекулярно-биологических маркеров. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2017. 34 с. [Darenskaya A.D. First-line chemotherapy for metastatic colorectal cancer. New treatment regimen. Prognostic value of molecular biomarkers. Summary of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2017. 34 p. (In Russ.)].

30. Делекторская В.В. Молекулярно-биологические маркеры метастазирования и прогноза при раке толстой кишки. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2007. 23 с. [Delektorskaya V.V. Molecular biomarkers of colon cancer metastasis and prognosis. Summary of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2007. 23 p. (In Russ.)].
31. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М.: Медицина, 2001. 192 с. [Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Cell death (apoptosis). Moscow: Meditsina, 2001. 192 p. (In Russ.)].
32. Клиническая биохимия: учебное пособие. Под ред. В.А. Ткачука. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 264 с. [Clinical biochemistry: training manual. Ed. by V.A. Tkachuk. 3rd edn. Moscow: GEOTAR-Media, 2008. 264 p. (In Russ.)].
33. Аббасова С.Г., Кушлинский Н.Е., Липкий В.М., Трапезников Н.Н. Факты и перспективы изучения Fas-FasL-системы в норме и при патологии. Успехи современной биологии 2000;(3):303–18. [Abbasova S.G., Kushlinskiy N.E., Lipkiy V.M., Trapeznikov N.N. Exploring the Fas/FasL pathway in healthy individuals and patients with various disorders: facts and outlooks. *Uspekhi sovremennoy biologii = Advances in Biology* 2000;(3):303–18. (In Russ.)].
34. Фильченков А.А., Стойка Р.С. Апоптоз и рак. Киев: Морион, 1999. 184 с. [Filchenkov A.A., Stoyka R.S. Apoptosis and cancer. Kiev: Morion, 1999. 184 p. (In Russ.)].
35. Коган Е.А., Швец С.И., Коваленко В.Л. и др. Соотношение процессов пролиферации, апоптоза, ангиогенеза и метастазирования в различных гистогенетических типах рака легкого (иммуногистохимическое исследование). Архив патологии 2004;66(6):33–9. [Kogan E.A., Shvets S.I., Kovalenko V.L. et al. Balance between proliferation, apoptosis, angiogenesis, and metastasis in various histogenetic subtypes of lung cancer (immunohistochemical study). *Arkhiv patologii = Archives of Pathology* 2004;66(6):33–9. (In Russ.)].
36. Mori S., Ogata Y., Shirouzu K. et al. Biological features of sporadic colorectal carcinoma with high-frequency microsatellite instability: special reference to tumor proliferation and apoptosis. *Int J Clin Oncol* 2004;9(4):322–9. PMID: 15375710. DOI: 10.1007/s10147-004-0406-4.
37. Коган Е.А., Угрюмов Д.А. Соотношение процессов пролиферации и клеточной гибели в немелкоклеточном раке легкого с железистой дифференцировкой на разных стадиях опухолевой прогрессии. Архив патологии 2002;64(1):33–7. [Kogan E.A., Ugryumov D.A. Balance between proliferation and cell death in non-small cell lung cancer with glandular differentiation at different stages of tumor progression. *Arkhiv patologii = Archives of Pathology* 2002;64(1):33–7. (In Russ.)].
38. Noguchi T., Kikuchi R., Ono K. et al. Prognostic significance of p27/kip1 and apoptosis in patients with colorectal carcinoma. *Oncol Rep* 2003;10(4):827–31. PMID: 12792730.
39. Zhao D.P., Ding X.W., Peng J.P. et al. Prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in colorectal carcinoma. *J Zhejiang Univ Sci B* 2005;6(12):1163–9. PMID: 16358373. DOI: 10.1631/jzus.2005.B1163.
40. Hajra K.M., Liu J.R. Apoptosome dysfunction in human cancer. *Apoptosis* 2004;9(6):691–704. PMID: 15505412. DOI: 10.1023/B:APPT.0000045786.98031.1d.
41. Wei M.C., Zong W.X., Cheng E.H. et al. Proapoptotic BAX and BAK: a requisite gateway to mitochondrial dysfunction and death. *Science* 2001;292(5517):727–30. PMID: 11326099. DOI: 10.1126/science.1059108.
42. Cory S., Adams J.M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):647–56. PMID: 12209154. DOI: 10.1038/nrc883.
43. Kuwana T., Mackey M.R., Perkins G. et al. Bid, Bax, and lipids cooperate to form supramolecular openings in the outer mitochondrial membrane. *Cell* 2002;111(3):331–42. PMID: 12419244.
44. Oltvai Z.N., Millman C.L., Korsmeyer S.J. Bcl-2 heterodimers in vivo with a conserved homolog, Bax, that accelerates programmed cell death. *Cell* 1993;74(4):609–19. PMID: 8358790.
45. Rampino N., Yamamoto H., Ionov Y. et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. *Science* 1997;275(5302):967–9. PMID: 9020077.
46. Zhang L., Yu J., Park B.H. et al. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. *Science* 2000;290(5493):989–92. PMID: 11062132.
47. Green D.R. Apoptotic pathways: paper wraps stone blunts scissors. *Cell* 2000;102(1):1–4. PMID: 10929706.
48. Loeffler M., Kroemer G. The mitochondrion in cell death control: certainties and incognita. *Exp Cell Res* 2000;256(1):19–26. PMID: 10739647. DOI: 10.1006/excr.2000.4833.
49. Van Loo G., Schotte P., van Gurp M. et al. Endonuclease G: a mitochondrial protein released in apoptosis and involved in caspase independent DNA degradation. *Cell Death Differ* 2001;8(12):1136–42. PMID: 11753562. DOI: 10.1038/sj.cdd.4400944.
50. Li P., Nijhawan D., Budihardjo I. et al. Cytochrome c and dATP-dependent formation of Apaf-1/caspase-9 complex initiates an apoptotic protease cascade. *Cell* 1997;91(4):479–89. PMID: 9390557.
51. Rodriguez J., Lazebnik Y. Caspase-9 and APAF-1 form an active holoenzyme. *Genes Dev* 1999;13(24):3179–84. PMID: 10617566.
52. Skulachev V.P. Cytochrome c in the apoptotic and antioxidant cascades. *FEBS Lett* 1998;423(3):275–80. PMID: 9515723.
53. Green D.R., Amarante-Mendes G.P. The point of no return: mitochondria, caspases, and the commitment to cell death. *Results Probl Cell Differ* 1998;24:45–61. PMID: 9949831.
54. Bouillet P., Strasser A. BH3-only proteins – evolutionarily conserved proapoptotic Bcl-2 family members essential for initiating programmed cell death. *J Cell Sci* 2002;115(Pt 8):1567–74. PMID: 11950875.
55. Bukholm I.K., Nesland J.M. Protein expression of p53, p21 (WAF1/CIP1), Bcl-2, Bax, cyclin D1 and pRb in human colon carcinomas. *Virchows Arch* 2000;436(3):224–8. PMID: 10782880.
56. Paul-Samojedny M., Kokocińska D., Samojedny A. et al. Expression of cell survival/death genes: Bcl-2 and Bax at the rate of colon cancer prognosis. *Biochim Biophys Acta* 2005;1741(1–2):25–9. PMID: 10782880.
57. Кушлинский Н.Е., Ориновский М.Б., Гуревич Л.Е. и др. Экспрессия молекулярно-биологических маркеров (Ki-67, PCNA, Bcl-2, Bax, BclX, VEGF) в опухлях молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины 2004;137(2):206–10. [Kushlinskiy N.E., Orinovskiy M.B., Gurevich L.E. et al. Expression of molecular markers (Ki-67, PCNA, Bcl-2, BAX, BclX, VEGF) in breast tumors. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny = Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2004;137(2):206–10. (In Russ.)].
58. Haitel A., Posch B., El-Baz M. et al. Bilharzial related, organ confined, muscle invasive bladder cancer: prognostic value of apoptosis markers, proliferation markers, p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2. *J Urol* 2001;165(5):1481–7. PMID: 11342901.
59. Magistrelli P., Coppola R., Tonini G. et al. Apoptotic index or a combination of Bax/Bcl-2 expression correlate with survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. *J Cell Biochem* 2006;97(1):98–108. PMID: 16173075. DOI: 10.1002/jcb.20621.
60. Santini D., Tonini G., Vecchio F.M. et al. Prognostic value of Bax, Bcl-2, p53, and TUNEL staining in patients with radically resected ampullary carcinoma. *J Clin Pathol* 2005;58(2):159–65. PMID: 15677536. DOI: 10.1136/jcp.2004.018887.
61. Wolf H.K., Stöber C., Hohenfellner R., Leissner J. Prognostic value of p53, p21/WAF1, Bcl-2, Bax, Bak and Ki-67 immunoreactivity in pT1 G3 urothelial bladder carcinomas. *Tumour Biol* 2001;22(5):328–36. PMID: 11553864. DOI: 10.1159/000050635.
62. Giatromanolaki A., Sivridis E., Stathopoulos G.P. et al. Bax protein expression in colorectal cancer: association with p53, Bcl-2 and patterns of relapse.

- Anticancer Res 2001;21(1A):253–9. PMID: 11299743.
63. Mao J.D., Wu P., Xia X. et al. Correlation between expression of gastrin, somatostatin and cell apoptosis regulation gene *Bcl-2/Bax* in large intestine carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005;11(5):721–5. PMID: 15655830.
64. Барышников А.Ю., Кузнецов В.В., Степанова Е.В. и др. Экспрессия маркеров апоптоза (p53, Bcl-2, Bax) и их прогностическое значение при эпителиальных новообразованиях яичников ранних стадий. *Российский биотерапевтический журнал* 2011;(2):45–9. [Baryshnikov A.Yu., Kuznetsov V.V., Stepanova E.V. et al. Expression of apoptosis markers (p53, Bcl-2, Bax) and their prognostic value in early-stage ovarian epithelial cancer. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Biotherapeutic Journal 2011;(2):45–9. (In Russ.)].
65. Булычева И.В., Соловьев Ю.Н., Кушлинский Н.Е. и др. Экспрессия молекулярных маркеров в опухоли и прогноз выживаемости при остеосаркоме. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2010;(8):202–7. [Bulycheva I.V., Solovyev Yu.N., Kushlinskiy N.E. et al. Expression of molecular markers in tumor tissue and survival prognosis in patients with osteosarcoma. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny* = Bulletin of Experimental Biology and Medicine 2010;(8):202–7. (In Russ.)].
66. Петров С.Б., Антонеева И.И. Маркеры апоптоза и пролиферации опухолевых клеток в динамике прогрессирования рака яичника. *Онкология* 2008;(2):234–7. [Petrov S.B., Antoneeva I.I. Markers of apoptosis and proliferation of tumor cells in the dynamics of ovarian cancer progression. *Onkologiya* = Oncology 2008;(2):234–7. (In Russ.)].
67. Плосконос М.В., Николаев А.А. Экспрессия белков, контролирующих апоптоз, у больных раком предстательной железы. *Проблемы репродукции* 2013;(6):14–7. [Ploskonos M.V., Nikolaev A.A. Expression of apoptosis-controlling proteins in patients with prostate cancer. *Problemy reproduksii* = Russian Journal of Human Reproduction 2013;(6):14–7. (In Russ.)].
68. Schelwies K., Sturm I., Grabowski P. et al. Analysis of p53/Bax in primary colorectal carcinoma: low Bax protein expression is a negative prognostic factor in UICC stage III tumors. *Int J Cancer* 2002;99(4):589–96. PMID: 11992551. DOI: 10.1002/ijc.10380.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.