

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ НЕКОТОРЫХ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ ШС-IV СТАДИИ КАК КРИТЕРИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ХИМИОИММУНОТЕРАПИИ

© А.Ю. Арджа, Е.М. Непомнящая, Е.Ю. Златник, Е.П. Ульянова, Е.В. Вереникина, О.Е. Женило, В.П. Никитина, А.П. Меньшенина, А.Б. Сагакянц, Е.Н. Черникова, Д.Ю. Якубова, О.Г. Шульгина

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Цель. Изучение экспрессии маркеров p53 и Ki67 иммуногистохимическим (ИГХ) методом у больных раком яичников ШС-IV стадии в качестве критерия эффективности проводимого лечения.

Материал и методы. Исследовались 93 больных раком яичников с ШС-IV стадией, в возрасте от 34 до 77 лет. Больные были разделены на 4 группы: 1-я группа – с неоадьювантной химиотерапией и внутримышечным введением рекомбинантного интерферона-гамма; 2-я – с неоадьювантной химиотерапией и внутривнутрибрюшинным введением рекомбинантного интерферона-гамма; 3-я (контрольная группа) – стандартная химиотерапия без введения интерферона-гамма; 4-я (группа сравнения) – первым этапом лечения проводилось хирургическое лечение. Во всех образцах удаленной опухоли была исследована экспрессия белка p53 и маркера пролиферативной активности Ki-67 иммуногистохимическим методом.

Результаты. Проведение неоадьювантной химиотерапии не вызывало статистически достоверных различий экспрессии p53 по сравнению с группой без ее выполнения. При этом, включение в курс неоадьювантной химиотерапии интерферона-гамма приводило к статистически значимому снижению экспрессии p53, в основном при внутривнутрибрюшинном применении интерферона-гамма. Изучение пролиферативного потенциала опухолей в группе с внутривнутрибрюшинным введением интерферона-гамма выявило преобладание опухолей с низкой пролиферативной активностью у пациентов в 1,3 раза по сравнению с больными группы с внутримышечным применением, в 3,5 раза по сравнению с таковыми из группы с химиотерапией без интерферона-гамма и в 7 раз по сравнению с пациентами, у которых выполнялось оперативное вмешательство. Высокая пролиферативная активность была отмечена только в опухолевых клетках пациентов без неоадьювантной химиотерапии.

Заключение. Таким образом, проведенное ИГХ-исследование показало, что применение интерферона-гамма в комплексе с химиотерапией приводит к снижению пролиферативного потенциала опухоли и снижению экспрессии опухолевыми клетками p53 у больных раком яичников, особенно при внутривнутрибрюшинном способе введения в курсе неоадьювантной химиотерапии.

Ключевые слова: рак яичников; внутривнутрибрюшинное применение; интерферон-гамма; маркеры пролиферации и апоптоза; пролиферативная активность; химиоиммуно-терапия.

CHARACTERISTICS OF EXPRESSION OF SOME IMMUNOHISTOCHEMICAL MARKERS IN PATIENTS WITH STAGE III-C-IV OVARIAN CANCER AS A CRITERION OF EFFECTIVENESS OF CHEMOIMMUNOTHERAPY

A.Yu. Ardzha, E.M. Nepomnyashchaya, E.Yu. Zlatnik, E.P. Ulianova, E.V. Verenikina, O.E. Zhenilo, V.P. Nikitina, A.P. Menshenina, A.B. Sagakyants, E.N. Chernikova, D.Yu. Yakubova, O.G. Shulgina

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Aim. To analyze the expression of the p53 and Ki67 markers in patients with stage III-C-IV ovarian cancer by immunohistochemical (IHC) method as a criterion for the treatment effectiveness.

Materials and Methods. The study included 93 patients with ovarian cancer stage III-C-IV aged 34-77 years. The patients were divided into 4 groups: group 1 – with neoadjuvant chemotherapy and intramuscular injections of recombinant interferon-gamma; group 2 – with neoadjuvant chemotherapy and intraperitoneal injections of recombinant interferon-gamma; group 3 (controls) – standard chemotherapy without interferon-gamma; group 4 (comparison group) – with surgery as the first stage of treatment. All tumor samples were studied by IHC method for the expression of p53 protein and Ki-67 marker of proliferative activity.

Results. Neoadjuvant chemotherapy did not affect the levels of p53, compared to the group without chemotherapy. Inclusion of interferon-gamma to neoadjuvant chemotherapy resulted in statistically significant decrease in p53 expression, mainly with intraperitoneal administration. Study of proliferative potential of tumors in patients with intraperitoneal injections of interferon-gamma showed 1.3 times higher predomination of tumors with low proliferative activity compared to patients with intramuscular administration, 3.5 times higher compared to the group receiving chemotherapy without interferon-gamma, and 7 times higher than in patients with surgery. High proliferative activity was noted only in tumor cells of patients without neoadjuvant chemotherapy.

Conclusions. The IHC study demonstrated that inclusion of interferon-gamma to chemotherapy decreases proliferative potential of tumors and expression of p53 by tumor cells in ovarian cancer patients, especially with intraperitoneal introduction in the course of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: *ovarian cancer; intraperitoneal administration; interferon-gamma; markers of proliferation and apoptosis; proliferative activity; chemoimmunotherapy.*

Злокачественные новообразования яичников занимают существенное место в онкологической статистике. Ввиду отсутствия методов ранней диагностики, более чем в половине случаев выявление этого заболевания происходит на стадии распространенности процесса, при котором возможности радикальной терапии снижаются и сопряжены с увеличением риска осложнений [1]. Лечение больных с распространенными формами рака яичников, асцитной формы на современном этапе основывается на принципах мультидисциплинарного подхода, позволяющего выполнить радикальный объем

хирургических вмешательств. Рак яичников является химиочувствительным заболеванием, однако несмотря на всю эффективность данного способа лечения, имеется ряд осложнений и реакций на проводимую противоопухолевую терапию, которые нередко приводят к вынужденным перерывам, увеличению продолжительности специализированного лечения, развитию функциональных нарушений, иммунодепрессии [2-4]. Согласно данным литературы, с целью повышения возможностей и эффективности проведения противоопухолевой лекарственной терапии, она в настоящее время нередко

дополняется иммуномодуляторами, что в свою очередь может значительно снижать токсический и иммуносупрессивный эффект противоопухолевых препаратов [4-6]. Поэтому проблема повышения эффективности противоопухолевой терапии у больных с распространенными формами рака яичников, получающих неоадьювантную химиотерапию, на сегодняшний день представляется чрезвычайно важной.

Однако в настоящее время нет однозначного ответа на вопрос, почему исход от проводимой терапии не всегда одинаков у одной, казалось бы, категории больных. За последние годы достигнуты успехи в изучении морфологических и молекулярно-биологических свойств опухоли. Согласно имеющимся данным, в развитии апоптоза центральную роль играет ген – супрессор опухолевого роста и соответствующий ему белок p53 [7,8]. Мутации гена p53 – одно из самых частых генетических нарушений при развитии злокачественных опухолей. Экспрессия белка p53 отмечается во всех клетках организма. Данный белок находится в неактивном состоянии, если отсутствуют повреждения генетического аппарата. При мутации p53, клетки входят в клеточный цикл с поврежденной и нерепарированной ДНК, поэтому их деление становится неуправляемым процессом [9]. В норме белок p53, кодируемый одноименным геном, живет около 20 минут, так как быстро деградирует в протеосомах, находясь на пороге детекции в клетках большинства тканей. Его процентное содержание оказывается ниже чувствительности иммуногистохимических методов. Мутантный же p53 (mt p53) накапливается в ядрах опухолевых клеток, так как существует от 24 часов до нескольких дней. Таким образом, считается, что иммуногистохимическая положительная реакция полностью зависит от наличия именно mt p53 [10].

Одним из молекулярных маркеров, характеризующих биологические свойства злокачественных новообразований, является так называемая пролиферативная активность опухоли, о которой можно судить путем определения степени экспрессии

негистонного белка (Ki-67). Антиген Ki-67 экспрессируется практически во всех фазах митотического цикла и в соответствии с этим отражает пролиферативный пул опухоли [11]. Данный антиген выявляется соответствующими моноклональными антителами и представляет собой короткоживущий протеин, который разрушается в течение 1,5-2 часов. Поэтому антитела к Ki-67 выявляют только делящиеся клетки, так как Ki-67 не успевает накапливаться и не остается в покоящихся клетках [10]. Пролиферативный индекс Ki-67 рассматривается как независимый прогностический показатель возникновения рецидива, общей и безрецидивной выживаемости, предсказательный фактор для определения чувствительности к химиотерапии и лучевой терапии [12]. Это наиболее надежный и четкий маркер пролиферации.

При анализе становится понятно, что прогноз заболевания зависит не только от клинических проявлений злокачественной опухоли, стадии заболевания, но напрямую сопряжен с биологическими свойствами опухоли. Молекулярные маркеры полностью проблему рака яичников не решают, но могут помочь в прогнозировании течения заболевания и оценке эффективности лечения, что в свою очередь позволит индивидуализировать проводимую терапию пациентов для улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Цель – изучение экспрессии маркеров p53 и Ki67 иммуногистохимическим методом у больных раком яичников III-IV стадии в качестве критерия эффективности проводимого лечения.

Материалы и методы

Были обследованы 93 больных раком яичников с III-IV стадией заболевания, находившихся на лечении в онкогинекологическом отделении ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра онкологии» Минздрава России с 2013 по 2017 гг. У всех было получено Информированное согласие. Данное исследование было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, протокол №24 от 23.11.2012 года.

Больные были разделены на 4 группы.

В 1-й группе (ВМХИТ) больных проводилась неоадьювантная химиотерапия по схеме паклитаксел, карбоплатин с внутримышечным введением рекомбинантного интерферона-гамма «Ингарон» (22 больных).

Во 2-й группе (ВБХИТ) больным проводилась неоадьювантная химиотерапия по той же схеме с внутривенным введением рекомбинантного интерферона-гамма «Ингарон» (24 больных).

В 3-й (контрольной группе) проводилась такая же стандартная химиотерапия без введения интерферона-гамма (26 больных).

В качестве группы сравнения нами дополнительно исследовалась 4-я группа, состоящая из 21 больного раком яичников ПС-IV стадии, прооперированных без предоперационной химиотерапии.

После операции окончательно уточнялась стадия заболевания, гистоструктура и степень дифференцировки опухоли; несовпадения в стадировании процесса до и после оперативного вмешательства не было ни в одном случае. По гистологическому типу опухоли у всех пациентов имела место серозная цистаденокарцинома высокой степени злокачественности (High grade).

Возраст обследованных пациенток составил от 34 до 77 лет. Стадия опухолевого процесса определялась совместно по системе TNM (7-е изд., 2011) и согласно классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO). Морфологические исследования выполнялись на базе патологоанатомического отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России. Во всех образцах удаленной опухоли была исследована экспрессия белка p53 и маркера пролиферативной активности Ki-67 иммуногистохимическим методом. Данное исследование проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования, используя ранее описанную методику [11]. Для исследования были использованы первичные антитела к p53 (клон DO-7 фирмы Cell Marque в

разведении 1:150) и к Ki-67 (клон SP6 фирмы Thermo scientific в разведении 1:200). Достоверность отличий полученных результатов оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, рассчитанного с помощью программы Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США).

Результаты и их обсуждение

Для определения влияния химиотерапии на процессы пролиферации и апоптоза была исследована экспрессия маркеров Ki-67 и p53.

В ходе исследования положительная экспрессия p53 в опухолевых клетках выявлялась у пациентов из всех групп, но распределение было следующим. В 1 группе положительная экспрессия p53 в ядрах опухолевых клеток была отмечена у 27,3% (6 из 22) больных, тогда как отрицательная экспрессия, наоборот, преобладала и наблюдалась у 72,7% (16 из 22) пациентов, разброс количества окрашенных клеток при этом в основном находился в пределах от 10 до 40% клеток.

Во 2-й группе положительная реакция на p53 в опухолевых клетках определялась лишь у 16,7% (4 из 24) пациентов, тогда как отрицательная реакция также преобладала и составляла 83,3% (20 из 24) больных, разброс количества окрашенных клеток при этом наблюдался от единичного окрашивания до 30% клеток.

В 3-й группе накопление p53 в ядрах опухолевых клеток встречалось у 80,8% (21 из 26) пациентов, отрицательная экспрессия наблюдалась в 19,2% случаев (5 из 26), разброс количества окрашенных клеток при этом находился в пределах от 7 до 90% клеток. Высокая экспрессия p53 наблюдалась у 7 пациентов из 26, что составляло 27%.

В 4-й группе данная экспрессия отмечалась у 76,2% (16 из 21) пациентов, тогда как отрицательная реакция в опухолевых клетках наблюдалась у 23,8% (5 из 21) больных, разброс количества окрашенных клеток при этом находился в пределах от 10 до 75% клеток. Высокая экспрессия p53 наблюдалась у 9 пациентов из 21, что составляло 43%.

Как видно из таблицы 1, проведение неоадьювантной химиотерапии не вызвало статистически достоверных различий экспрессии p53 по сравнению с группой без ее выполнения. При этом включение в курс НАХТ интерферона-гамма приводило к статистически значимому снижению экспрессии p53, в большей мере выраженному при внутрибрюшинном применении интерферона-гамма. Так, в опухолевых клетках

пациентов подгруппы с ВБХИТ экспрессия p53 была в 2,2 раза ниже по сравнению с пациентами подгруппы с ВМХИТ, в 4,3 раза ниже по сравнению с большими группы ХТ и в 4,1 раз – по сравнению с пациентами группы без НАХТ (данные статистически достоверны при $p < 0,05$). У больных подгруппы с ВМХИТ данный показатель был ниже в 1,9 раза, чем в группе ХТ (данные статистически достоверны при $p < 0,05$).

Таблица 1

Среднее значение экспрессии p53 в ядрах опухолевых клеток у пациентов исследуемых групп, %

Маркер апоптоза	1 группа (ВМХИТ) (n=22)	2 группа (ВБХИТ) (n=24)	3 группа контроль (ХТ) (n=26)	4 группа сравнения (без НАХТ) (n=21)
p53	27,2±5,6* **	12,3±2,1* ** ***	52,6±6,4	50,5±5,1

Примечание: отличия показателей статистически достоверны по отношению * – к группе без НАХТ ($p < 0,05$); ** – к группе с ХТ ($p < 0,05$); *** – к подгруппе с ВМХИТ ($p < 0,05$)

При оценке пролиферативного потенциала клеток по экспрессии Ki-67 у пациентов исследуемых групп было выявлено наличие низкой и умеренной пролиферативной активности (ПА) во всех группах, высокая ПА маркера обнаружена

только в опухолевых клетках больных группы, у которых в предоперационном периоде не было лекарственного воздействия на опухоль. Полученные результаты представлены на рисунке 1.

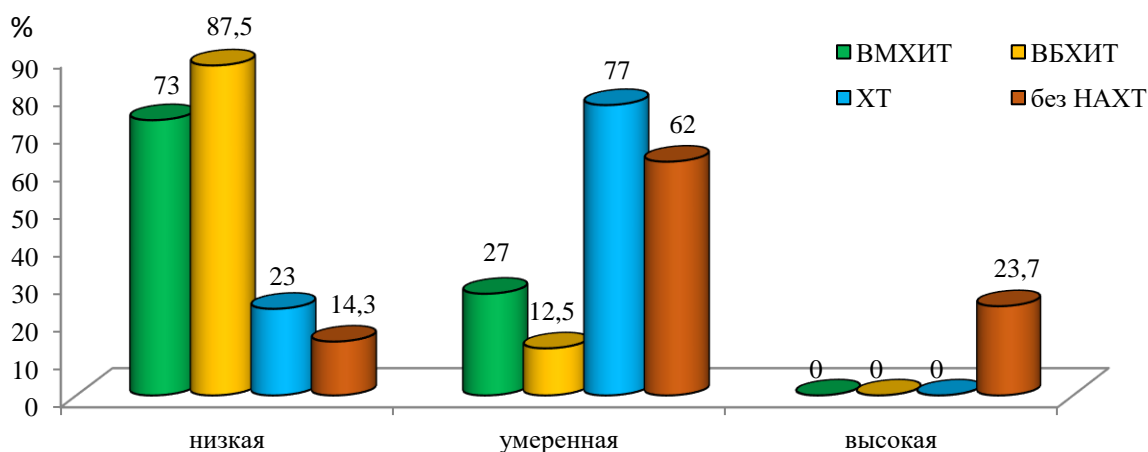


Рис. 1. Пролиферативная активность Ki-67 в опухолевых клетках пациентов исследуемых групп

Максимальное количество опухолей с низкой пролиферативной активностью было отмечено у больных, которым проводилась химиоиммунотерапия внутрибрюшинным введением интерферона-гамма, и составило 87,5% (21 из 24).

Максимальное количество опухолей с умеренной пролиферативной активностью было выявлено у больных с проведенной неоадьювантной химиотерапией без интерферона-гамма, что составило 77% (20 из 26).

Результаты проведенного ИГХ-исследования пролиферативного потенциала опухолей после ВБХИТ выявили преобладание опухолей с низкой пролиферативной активностью у пациентов в 1,3 раза по сравнению с больными группы с ВМХИТ, в 3,5 раза по сравнению с таковыми из группы с ХТ и в 7 раз по сравнению с пациентами из

группы без НАХТ. Умеренная пролиферативная активность встречалась чаще в опухолях больных из группы с ХТ по сравнению с больными из подгруппы с ВМХИТ в 3,3 раза и в 6,7 раз по сравнению с подгруппой ВБХИТ. Высокая пролиферативная активность была отмечена только в опухолевых клетках пациентов без НАХТ (табл. 2).

Таблица 2

Среднее значение экспрессии Ki-67 в ядрах опухолевых клеток у пациентов исследуемых групп, %

Маркер пролиферации	1 группа ВМХИТ (n=22)	2 группа ВБХИТ (n=24)	3 группа контроль ХТ (n=26)	4 группа сравнения (без НАХТ) (n=21)
Ki-67	14,8±4,1* **	5,7±1,6* ** ***	27,2±3,4	33,6±5,9

Примечание: отличия показателей статистически достоверны по отношению * – к группе без НАХТ ($p < 0,05$); ** – к группе с ХТ ($p < 0,05$); *** – к подгруппе с ВМХИТ ($p < 0,05$)

После проведения неoadьювантной химиоиммунотерапии отмечено снижение не только частоты Ki-67 позитивных опухолей, но и уменьшение значения экспрессии этого маркера в ядрах опухолевых клеток.

Как видно из таблицы 2, минимальное значение среднего уровня экспрессии Ki-67 определялось у больных с ВБХИТ. Данный показатель был в 2,6 раз ниже по сравнению с таковым у пациентов с ВМХИТ ($p < 0,05$), в 4,8 раз по сравнению с экспрессией Ki-67 в опухолевых клетках пациентов группы с ХТ ($p < 0,05$) и в 5,9 раз по сравнению с показателем у больных без НАХТ ($p < 0,05$). Среднее значение экспрессии Ki-67 в ядрах опухолевых клеток пациентов с ВМХИТ было ниже в 1,8 раз по сравнению с данным показателем у пациентов группы ХТ ($p < 0,05$) и в 2,3 раза по сравнению с группой без НАХТ ($p < 0,05$). Разница значений экспрессии Ki-67 в опухолевых клетках пациентов между группой без НАХТ и группой с химиотерапией без интерферона-гамма была статистически недостоверной.

Заключение

Таким образом, проведенное иммуногистохимическое исследование позволило установить, что применение в курсах неoadьювантной химиотерапии интерферона-

гамма способствует угнетению пролиферативного потенциала опухоли и снижению экспрессии опухолевыми клетками p53, что может рассматриваться как положительный критерий эффективности проводимого лечения и хорошего прогноза течения заболевания у женщин со злокачественными опухолями яичников III-IV стадией. Особенно это проявляется при внутрибрюшинном введении интерферона-гамма.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, о которых необходимо сообщить в связи с публикацией данной статьи.

Этика. В исследовании использованы данные людей в соответствии с подписанным информированным согласием.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования, написание текста – Арджа А.Ю.

Описание гистологических срезов, обсуждение результатов работы – Непомнящая Е.М.

Научное редактирование – Златник Е.Ю., Меньшенина А.П.

Проведение ИГХ-исследования, обработка материала, анализ и интерпретация данных – Ульянова Е.П.

Подготовка и написание литературного обзора – Вереникина Е.В.

Подбор пациентов, получение информированных согласий, проведение операций и предоставление образца опухолевого материала – Женило О.Е.

Подбор пациентов, получение информированных согласий – Якубова Д.Ю.

Подбор пациентов, проведение операций и предоставление образца опухолевого материала –

Никитина В.П.

Статистическая обработка данных – Сагакянц А.Б.

Техническое редактирование – Черникова Е.Н.

Техническое редактирование, оформление библиографии, подготовка иллюстраций – Шульгина О.Г.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В., ред. Злокачественные новообразования в России в 2015 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена; 2017.
- Зинченко С.В. Иммуномодуляторы в комплексной терапии онкологических больных (обзор литературы) // Поволжский онкологический вестник. 2014. №1. С. 57-64.
- Хайтов Р.М., Кадагидзе З.Г. Иммуитет и рак. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., и др. Эффективность и безопасность стандартных схем химиотерапии первичного и рецидивирующего рака яичников // Современные проблемы науки и образования. 2019. №3. С. 187. Доступно по: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28885>. Ссылка активна на 5 мая 2020.
- Артамонова Е.В., Архири П.П., Базин И.С., и др.; Переводчикова Н.И., Горбунова В.А., ред. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.: Практическая медицина; 2018.
- Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Новикова И.А., и др. Неoadъювантная химиоиммунотерапия неоперабельных форм рака яичников // Казанский медицинский журнал. 2018. Т. 99, №1. С. 10-16. doi:10.17816/KMJ2018-010
- Шульга А.В., Басинский В.А., Савицкий С.Э. Прогностическое значение экспрессии p-53 и c-erbB-2 онкопротеев при раке яичников // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2009. Т. 8, №3. С. 107-112.
- Новикова И.А., Максимова Н.А., Позднякова В.В., и др. Некоторые иммуногистохимические особенности меланоцитарных образований кожи // Современные проблемы науки и образования. 2016. №5. С. 22. Доступно по: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25132>. Ссылка активна на 5 мая 2020.
- Карапетын В.Л., Степанова Е.В., Барышников А.Ю., и др. Молекулярно-биологические факторы прогноза рака яичников начальных стадий // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2011. Т. 22, №1. С. 37-41.
- Петров С.В., Райхлин Н.Т., Ахметов Т.Р., и др.; Петров С.В., Райхлин Н.Т., ред. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. 4-е изд. Казань: Татмедиа; 2012.
- Кит О.И., Шатова Ю.С., Новикова И.А., и др. Экспрессия p53 и BCL2 при различных подтипах рака молочной железы // Фундаментальные исследования. 2014. №10. С. 85-88.
- Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А., Савенкова

О.В., и др. Иммуногистохимические факторы в прогнозе местно-распространенного рака шейки матки // Опухоли женской репродуктивной системы. 2012. №3-4. С. 126-133.

References

- Kaprin AD, Starinskiy VV, Petrova GV, editors. *Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 godu*. Moscow: MNIIOI im. P.A. Gertsena; 2017. (In Russ).
- Zinchenko SV. Immunomodulators in complex therapy of oncological patients (review of the literature). *Povolzhskiy Onkologicheskij Vestnik*. 2014; (1):57-64. (In Russ).
- Khaitov RM, Kadagidze ZG. *Immunitet i rak*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ).
- Men'shenina AP, Moiseenko TI, Verenikina EV, et al. Efficacy and safety of standard chemotherapy regimens for primary and recurrent ovarian cancer. *Modern Problems of Science and Education*. 2019;(3):187. Available at: <http://www.science-education.ru/article/view?id=28885>. Accessed: 2020 May 05. (In Russ).
- Artamonova EV, Arkhiri PP, Bazin IS, et al.; Perovodchikova NI, Gorbunova VA, editors. *Rukovodstvo po khimioterapii opukholevykh zabolevaniy*. Moscow: Prakticheskaya meditsina; 2018. (In Russ).
- Nerodo GA, Zlatnik EYu, Novikova IA, et al. Neoadjuvant chemoimmunotherapy for inoperable ovarian cancer. *Kazan Medical Journal*. 2018;99 (1):10-6. (In Russ). doi:10.17816/KMJ2018-010
- Shul'ga AV, Basinsky VA, Savitsky SE. Prognostic value of p53, c-erbB-2 oncoproteins expression in ovarian carcinoma. *Vestnik Vitebskogo Gosudarstvennogo Meditsinskogo Universiteta*. 2009;8(3): 107-12. (In Russ).
- Novikova IA, Maksimova NA, Pozdnyakova VV, et al. Some immunohistochemical features of cutaneous melanocytic lesions. *Modern Problems of Science and Education*. 2016;(5):22. Available at: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=25132>. Accessed: 2020 May 05. (In Russ).
- Karapetyan VL, Stepanova EV, Baryshnikov AYU, et al. Molecular biological factors of prognosis in patients with early ovarian cancer. *Journal of N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS*. 2011;22(1):37-41. (In Russ).
- Petrov SV, Raykhlin NT, Akhmetov TR, et al.; Petrov SV, Raykhlin NT, editors. *Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumors*. 4th ed. Kazan: Tatmedia; 2012. (In Russ).
- Kit OI, Shatova JuS, Novikova IA, et al. P53 and Bcl2 expression in different breast cancer subtypes.

Fundamental Research. 2014;(10):85-8. (In Russ).
12. Churuxsaeva ON, Kolomiyets LA, Savenkova OV,
et al. Immunohistochemical parameters in prog-

nosis of the locally advanced cervical cancer. *Opu-
kholi Zhenskoy Reproductivnoy Sistemy*. 2012;(3-
4):126-33. (In Russ).

Информация об авторах [Authors Info]

Арджа Анна Юрьевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 2519-7898, ORCID ID: 0000-0001-6787-3007.

Анна Ю. Ардзжа – MD, PhD, Oncologist of the Oncogynecological Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 2519-7898, ORCID ID: 0000-0001-6787-3007.

Непомнящая Евгения Марковна – д.м.н., проф., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 8930-9580, ORCID ID: 000-003-0521-8837.

Евгения М. Непомняшчaya – MD, PhD, Professor, Pathologist of the Pathologoanatomic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 8930-9580, ORCID ID: 000-003-0521-8837.

Златник Елена Юрьевна – д.м.н., проф., г.н.с. лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация,
SPIN: 4137-7410.

Elena Yu. Zlatnik – MD, PhD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 4137-7410.

***Ульянова Елена Петровна** – научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация. E-mail: iftrnioi@yandex.ru
SPIN: 1243-9475, ORCID ID: 0000-0001-5226-0152.

Elena P. Ulianova – Researcher of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation. E-mail: iftrnioi@yandex.ru
SPIN: 1243-9475, ORCID ID: 0000-0001-5226-0152.

Вереникина Екатерина Владимировна – к.м.н., зав. отделением онкогинекологии, с.н.с. отдела опухолей репродуктивной системы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 6610-7824.

Ekaterina V. Verenikina – MD, PhD, Head of the Oncogynecologic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 6610-7824.

Женило Оксана Евгеньевна – к.м.н., врач-онколог отделения онкогинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 4078-7080.

Oksana E. Zhenilo – MD, PhD, Oncologist of the Oncogynecologic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 4078-7080.

Никитина Вера Петровна – д.м.н., проф., в.н.с. отдела опухолей репродуктивной системы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 4716-7390.

Vera P. Nikitina – MD, PhD, Professor, Leading Researcher of the Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 4716-7390.

Меньшенина Анна Петровна – к.м.н., в.н.с. отдела опухолей репродуктивной системы, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 6845-4794, ORCID ID: 0000-0002-7968-5078.

Anna P. Menshenina – MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Reproductive System Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 6845-4794, ORCID ID: 0000-0002-7968-5078.

Сагакянц Александр Борисович – к.б.н., доц., руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.
SPIN: 7272-1408, ORCID ID: 0000-0003-0874-5261.

Aleksandr B. Sagakyants – PhD in Biological Sciences, Associate Professor, Head of Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.
SPIN: 7272-1408, ORCID ID: 0000-0003-0874-5261.

Черникова Елена Николаевна – к.м.н., врач-онколог консультативно-диагностического отделения, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

SPIN: 6933-3491.

Elena N. Chernikova – MD, PhD, Oncologist of the Consultative and Diagnostic Department, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

SPIN: 6933-3491.

Якубова Дарья Юрьевна – аспирант, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

Darya Yu. Yakubova – PhD-Student, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

Шульгина Оксана Геннадьевна – м.н.с. лаборатории иммунофенотипирования опухолей, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии, Ростов-на-Дону, Российская Федерация.

SPIN: 9668-3042, ORCID ID: 0000-0001-6828-145X.

Oksana G. Shulgina – Junior Researcher of the Laboratory of Immunophenotyping of Tumors, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation.

SPIN: 9668-3042, ORCID ID: 0000-0001-6828-145X.

Цитировать: Арджа А.Ю., Непомнящая Е.М., Златник Е.Ю., Ульянова Е.П., Вереникина Е.В., Женило О.Е., Никитина В.П., Меньшенина А.П., Сагакянц А.Б., Черникова Е.Н., Якубова Д.Ю., Шульгина О.Г. Особенности экспрессии некоторых иммуногистохимических маркеров у больных раком яичников III-IV стадии как критерий эффективности применения химиоиммунотерапии // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2020. Т. 8, №4. С. 582-590. doi:10.23888/HMJ202084582-590

To cite this article: Ardzha AYu, Nepomnyashchaya EM, Zlatnik EYu, Ulianova EP, Verenikina EV, Zhenilo OE, Nikitina VP, Menshenina AP, Sagakyants AB, Chernikova EN, Yakubova DYu, Shulgina OG. Characteristics of expression of some immunohistochemical markers in patients with stage III-IV ovarian cancer as a criterion of effectiveness of chemoimmunotherapy. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(4):582-90. doi:10.23888/HMJ202084582-590

Поступила / Received: 27.05.2020
Принята в печать / Accepted: 01.12.2020