



**РОЛЬ ПРОЛИФЕРАЦИИ В ИНИЦИАЦИИ И РАЗВИТИИ  
ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА  
(обзор литературы)**

А.З. ГУСЕЙНОВ, Т.И. СУББОТИНА, В.В. ЧИЖОВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, 300028, Россия*

**Аннотация.** Под пролиферацией понимают процесс деления клеток, приводящий к увеличению объема ткани. При новообразованиях пролиферация не только избыточна, но и безостановочна, клетки делятся непрерывно, при этом пролиферация сопровождается явлением атипии клеток, приводя к появлению и росту опухоли. Поиск молекулярно-биологических маркеров, способствующих определению биологических особенностей в развитии опухолевого процесса и в прогнозе опухоли остается актуальной проблемой современной онкологии. В настоящее время проведены исследования и подтверждена значимость экспрессии *Ki-67* как маркера пролиферации и доказано, что высокое процентное содержание *Ki-67* ассоциируется с высокой агрессивностью опухоли и плохим прогнозом заболевания. Также наблюдаются достоверные различия в уровне экспрессии генов, ответственных за процессы пролиферации (*c-MYC*, *CCND1*, *TERT*). Белок *p16* (*p16INK4a*) является биологическим маркером начала канцерогенеза. Повышение экспрессии *p16* на поверхности эпителиальных клеток наблюдается при предраковых изменениях и может рассматриваться как непрямой маркер онкологического риска. Определение уровня экспрессии позволяет выявить степень нарушения пролиферации и риска развития опухолевого процесса. Повышенная экспрессия маркеров *p53*, *p16*, *w1* в эпителиальных клетках может служить дополнительным диагностическим тестом патологической пролиферации. Изучение маркеров пролиферации позволяет своевременно выявить очаги патологической пролиферации и подобрать адекватную тактику по устранению либо снижению риска развития опухолевого процесса.

**Ключевые слова:** пролиферация, новообразование, маркеры пролиферации, пролиферативная активность, *Ki-67*, *p16*.

**THE ROLE OF PROLIFERATION IN THE INITIATION AND DEVELOPMENT OF THE TUMOR  
PROCESS (literature review)**

A.Z. GUSEINOV, T.I. SUBBOTINA, V.V. CHIZHOVA

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education  
"Tula State University," Medical Institute, 128 Boldina St., Tula, 300028, Russia*

**Abstract.** Proliferation refers to the process of cell division that results in an increase in tissue volume. In neoplasms, proliferation is not only excessive but also relentless, with cells dividing continuously. This proliferation is accompanied by cellular atypia, leading to tumor formation and growth. The search for molecular-biological markers that help determine the biological characteristics in the development and prognosis of tumors remains a current issue in modern oncology. Recent studies have confirmed the significance of *Ki-67* expression as a proliferation marker, showing that a high percentage of *Ki-67* is associated with high tumor aggressiveness and poor disease prognosis. There are also significant differences in the expression levels of genes responsible for proliferation processes (such as *c-MYC*, *CCND1*, *TERT*). The *p16* protein (*p16INK4a*) serves as a biological marker of carcinogenesis initiation. Increased *p16* expression on the surface of epithelial cells is observed in precancerous changes and may be considered an indirect marker of oncological risk. Expression level assessment allows for the identification of the degree of proliferation disturbance and the risk of tumor development. Elevated expression of markers such as *p53*, *p16*, and *w1* in epithelial cells may serve as an additional diagnostic test for pathological proliferation. The study of proliferation markers can enable the timely identification of pathological proliferation foci and the selection of an appropriate strategy to eliminate or reduce the risk of tumor development.

**Keywords:** proliferation, neoplasm, proliferation markers, proliferative activity, *Ki-67*, *p16*.

Пролиферация представляет собой процесс формирования новых клеток и является основным механизмом, который обеспечивает нормальный рост, развитие и дифференцировку тканей. Соответствен-

но, пролиферация тканей способствует регулярному их обновлению и нормальному функционированию организма [3, 16].

В современной медицине выделяют следующие типы клеточной пролиферации [10]:

- Физиологическая пролиферация – обеспечивает восстановление тканей и клеточных структур организма в естественных условиях. Сюда, в том числе, относится пролиферация клеток плоского эпителия желудочно-кишечного тракта или кровяных клеток.

- Репаративная пролиферация – обеспечивает регенерацию тканей и клеток при травме и воспалении после воздействия на них повреждающего фактора.

- Патологическая клеточная пролиферация в медицине – это процесс развития и размножения тканей, которые по своей структуре отличаются от здоровых. Примерами могут служить рубец в месте ожога, хрящ в зоне перелома или разрастание соединительной ткани в области инфаркта миокарда. Кроме того, патологическая пролиферация, лечение которой является сложной задачей, может привести к появлению злокачественных опухолей.

Неконтролируемая клеточная пролиферация является одним из признаков опухолевого роста. Количественный анализ клеточной пролиферации – это основное требование для понимания агрессивности злокачественных опухолевых клеток. Кроме того, количественный анализ клеточной пролиферации помогает в скрининге противоопухолевых препаратов и разработке цитотоксических препаратов, а также в оценке [2, 16].

Ряд авторов рассматривает различные подходы в оценке пролиферации раковых клеток на основе содержания клеточной ДНК, экспрессии белков-маркеров пролиферации и метаболической активности клеток [6, 12].

*Цитологические маркеры клеточной пролиферации.* В число известных цитологических маркеров клеточной пролиферации входят [3, 12]:

- наличие в препаратах фигур митозов;
- способность делящихся клеток включать меченный тритием тимидин (3H-тимидин), другие радиоактивно меченные предшественники или аналог пиримидина – бромдезоксиуридин;
- окраска препаратов красителем Фельгена с последующим цитофотометрическим анализом распределения клеток по стадиям митотического цикла;
- ДНК-цитофлуориметрия с анализом клеточных популяций, при помощи проточной цитометрии, конфокальной микроскопии и других методов;
- экспрессия ядерного антигена пролиферирующих клеток (*PCNA*), антигена Ki-67 и других антигенов;
- сродство ядрышковых антигенов, транскрипционных факторов, нуклеолина (*C23*), нуклеофозмина (*B23*) или фибриллярина к ионам серебра;

7) возможны «гибридные варианты», которые основаны на одновременном определении на одном цитологическом препарате двух или даже нескольких маркеров пролиферации (митозы и 3H-тимидин, определение включения бромдезоксиуридина и ДНК-цитометрия и др.).

*Митотический индекс.* Определение частоты митозов на 1000 клеток, т.е. *митотического индекса* (МИ) в процентах, в окрашенных мазках является одним из наиболее распространенных и важных способов оценки пролиферативной активности клеток. Более достоверную информацию получают при изучении статмокинетического индекса, который не зависит от времени митоза, а определяется только величиной интервала между делениями клеток [6, 13].

*Способность делящихся клеток включать тимидин и бромдезоксиуридин.* Другие возможности изучения пролиферации клеток открывают автордиография метки тимидином, бромдезоксиуридином, спектрофотометрия окрашенных по Фельгену клеток и проточная цитофлуориметрия [1, 16].

Экзогенный тимидин включается во вновь синтезированную молекулу ДНК во время фазы синтеза ДНК митотического цикла благодаря фосфорилированию клеточной тимидинкиназой и превращению в тимидиновую кислоту. Наиболее простым показателем, который определяется меткой H-тимидина, является тимидиновый индекс мечения, т.е. доля клеток, за короткий промежуток времени включающих изотоп [7, 12].

В 1970-х годах в литературе появились работы по анализу митотического цикла на хромосомном и клеточном уровне с использованием бромдезоксиуридина, причем анализ выполнялся как *in vitro*, так и, что особенно ценно, *in vivo*. Однако оказалось, что методом флуорохромной микроскопии можно выявлять клетки, включившие и не включившие бромдезоксиуридин (окраска флуорохромом Хехст 33258), но определить индекс мечения без длительной экспозиции с реагентом нельзя: метод импульсной метки здесь не работает [5, 14].

*Окраска клеток красителем Фельгена с анализом распределения клеток по содержанию ДНК.* Реакция Фельгена – специфическая реакция для выявления ДНК. Цитофотометрия ДНК позволяет проследить прохождение клетками всего митотического цикла и получить представление об их распределении по его фазам [7].

ДНК-цитофлуориметрия с анализом клеточных популяций при помощи проточной цитометрии. Наиболее широкое применение в исследовании митотического цикла нашли способы с использованием люминесцентных (флюоресцентных) красителей, для окраски ДНК (бромистый этидий, йодистый пропидий, акридиновый оранжевый, H33258, H33342, ДАФИ и др.). Стехиометричность окраски этими агентами (степень соответствия окраски количественным характеристикам выявляемого объекта) чрезвычайно высокая, что позволяет различать клетки с очень низкими отличиями в содержании ядерной ДНК [7,11].

Анализ клеточных популяций включает на первом этапе построение при помощи соответствующей аппаратуры так называемых гистограмм распределения (по оси абсцисс – содержание ДНК, по оси ординат – количество с данным содержанием ДНК). Гистограммы распределения клеток по содержанию ДНК имеют пики, соответствующие клеточным фракциям в стадиях  $G(2C)$  и  $G2 + M(4C)$ , а также клетки в стадии  $S$ , находящиеся между этими двумя пиками (содержание ДНК от 2 до 4  $C$ ). Компьютерный анализ этих гистограмм позволяет находить процентное количество клеток в разных фазах цикла [11,15].

Анализ ДНК-гистограмм, полученных при помощи цитофотометрии (реакция Фельгена) и конфокальной цитометрии, дает значительно более низкую точность и позволяет в большей степени проводить качественную оценку [5, 8].

**Экспрессия PCNA и Ki-67 ядерных антигенов.** Белок Ki-67 относится к контролирующим митотический цикл белкам, по мнению большинства патологов, использующих индекс метки этим белком как маркер пролиферирующих клеток, успешно конкурирует с PCNA: покоящиеся клетки ( $G0$ ) негативны по содержанию Ki-67; антиген экспрессируется в клетках поздней  $G1$  ( $G1/b$ ), а также в клетках  $S$ ,  $G2$  и  $M$  (в метафазе). По сравнению с частотой митозов индекс метки этим белком более информативен. В реформирующихся ядрышках дочерних клеток Ki-67 появляется позже таких ядрышковых белков, как фибрилларин и нуклеолин, а также белок ядрышка SURF-6 [9, 19].

**Ядрышковые антигены.** Известно, что именно эти ядрышковые белки и нуклеофозмин ( $B23$ ), специфически связывая ионы серебра, обеспечивают субстрат цитохимической реакции транскрипционно активных ядрышко-образующих районов (ЯОР) с 50% раствором его нитрата ( $Ag$ -ЯОР-реакция) как в метафазе митоза, так и в ядрах интерфазных клеток [6,18].

Содержание аргентофильных белков в ядрышке, их размер (полимеры или мономеры), пространственная локализация и функции в динамике интерфазы претерпевают изменения. Собранные на примере индукции пролиферации *in vitro* данные подтверждают гипотезу о том, что, оценивая аргентофильность ядрышек, можно получить ориентировочное представление о доле в распределении клеток по фазам митотического цикла. Наиболее высокое содержание  $C23$  и  $B23$  отмечено в клетках фаз  $S$ - $G2$ , низкое – в клетках фазы  $G1$ . В состоянии покоя (фаза  $G0$ ) содержание аргентофильных белков равно половине их содержания в фазе  $G1$  [2, 5].

Белки Ki67, ядерного антигена пролиферирующих клеток (PCNA) и поддержания минихромосом являются стандартными маркерами пролиферации, которые обычно используются для оценки доли роста клеточной популяции [8].

В исследовании *A.A.Hashmi* и соавт. было обнаружено, что более высокий процент экспрессии p53 коррелирует с более высокой стадией T, высоким индексом Ki67 и более высокой узловой стадией. С другой стороны, высокая интенсивность экспрессии p53 положительно коррелировала с более высокой степенью злокачественности опухоли и индексом Ki67 [1, 17].

*K. Milde-Langosch* и соавт. проводилось сравнение значимости маркеров пролиферации Ki67, TOP2A и RacGAP1 при люминальном, Her2-положительном и тройном отрицательном подтипах рака молочной железы. В тройных негативных опухолях только Ki67 был значимым и независимым маркером, тогда как ни один из маркеров не оказывал существенного прогностического влияния в Her2-позитивных случаях. У пациентов, получавших химиотерапию, сверхэкспрессия всех трех маркеров была прогностической для раннего рецидива, но только RacGAP1 сохранил значимость при многофакторном анализе. Напротив, RacGAP1 был единственным прогностическим маркером пролиферации в группе эндокринного лечения. Эти данные указывают на подтипоспецифические различия в значимости генов, ассоциированных с пролиферацией, и RacGAP1 может быть сильным прогностическим маркером [18].

В настоящее время признано, что одним из показателей агрессивности опухолевого процесса является пролиферация клеток, которую можно оценить с помощью митотического индекса и процента Ki-67-позитивных ядер [4,17].

Данные исследования *И.Е. Трипак* и соавт. показывают, что что степень дифференцировки опухоли во всех группах больных раком эндометрия коррелирует с уровнем индекса пролиферации. У больных раком эндометрия из группы с высоким риском рецидива при глубине инвазии миометрия менее 50% индекс Ki-67 был ниже 49% в 20% случаях. При глубине инвазии миометрия более 50% индекс Ki-67 ниже 49% выявлялся в 10% и выше 49% в 70% случаев [15, 18].

Исследования других авторов показали, что маркер *Ki-67* имеет прогностическое значение в отношении выживаемости больных раком эндометрия. Оценка 3-летней безрецидивной выживаемости больных раком эндометрия в зависимости от уровня экспрессии пролиферативного фактора *Ki-67* показала, что повышенная пролиферативная активность более 49% отрицательно влияла на выживаемость [13, 14].

Т.М. Кулинич и соавт. были проведены исследования в поиске молекулярных маркеров диагностики заболеваний толстой кишки. Авторами изучались маркеры пролиферации: *CCND1*, *c-MYC*, *Ki-67*, *HER2neu*, *TERT* в аденокарциноме толстой кишки, крае резекции, неизменной слизистой оболочке толстой кишки здоровых доноров, полипах. Так, уровень экспрессии гена *Ki-67* был достоверно выше в тканях аденокарцином, что позволило дифференцировать ткань неизменного эпителия толстой кишки и материал злокачественной опухоли. Авторами достоверно доказано, что наибольший уровень экспрессии *c-MYC* и *CCND1* определяется в тканях аденокарциномы как показатель высокой пролиферативной активности [8].

По данным исследования Н.Н. Гокадзе и соавт., повышенная экспрессия маркеров *p53*, *p16*, *wil* в клетках, полученных при аспирации из полости матки при ИЦХ исследовании, может служить дополнительным диагностическим тестом серозного *high grade* рака яичников. При этом наибольшую диагностическую значимость проявил маркер *p53* [4].

**Заключение.** Таким образом, в литературе особое значение в развитии и в прогнозировании поведения опухоли придают пролиферативной активности клеток.

При новообразованиях пролиферация не только избыточна, но и безостановочна, клетки делятся непрерывно, при этом пролиферация сопровождается явлением атипии клеток, приводя к появлению и росту опухоли.

Поиск молекулярно-биологических маркеров, способствующих определению биологических особенностей в развитии опухолевого процесса и в прогнозе опухоли остается актуальной проблемой современной онкологии.

В настоящее время проведены исследования и подтверждена значимость экспрессии *Ki-67* как маркера пролиферации и доказано, что высокое процентное содержание *Ki-67* ассоциируется с высокой агрессивностью опухоли и плохим прогнозом заболевания. Также наблюдаются достоверные различия в уровне экспрессии генов, ответственных за процессы пролиферации (*c-MYC*, *CCND1*, *TERT*).

Белок *p16 (p16INK4a)* является биологическим маркером начала канцерогенеза. Повышение экспрессии *p16* на поверхности эпителиальных клеток наблюдается при предраковых изменениях и может рассматриваться как непрямой маркер онкологического риска. Определение уровня экспрессии позволяет выявить степень нарушения пролиферации и риска развития опухолевого процесса.

Повышенная экспрессия маркеров *p53*, *p16*, *wil* в эпителиальных клетках может служить дополнительным диагностическим тестом патологической пролиферации.

Изучение маркеров пролиферации позволит своевременно выявить очаги патологической пролиферации и подобрать адекватную тактику по устранению либо снижению риска развития опухолевого процесса.

## Литература

1. Абдуллина В.В., Воробьева Е.В. Исследование полиморфизмов в генах TP53, HIF-1A, ENOS при формировании предрасположенности к нерегулируемой пролиферации клеток молочной железы // Вест. Башкирского гос. пед. университета им. М. Акмуллы. 2020. №1 (53). С. 6-12.
2. Арджа А.Ю., Непомнящая Е. М., Златник Е. Ю. Особенности экспрессии некоторых иммуногистохимических маркеров у больных раком яичников III-IV стадии как критерий эффективности применения химиоиммунотерапии // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2020. №4. С. 582-589.
3. Балканов А.С., Гаганов Л.Е., Розанов И.Д., Шириков Е.И. Клинические перспективы использования индекса пролиферации Ki67 в лимфогенных метастазах при карциноме молочной железы // Вопросы биол., мед. и фармацевтической химии. 2020. Т.23. №3. С. 18-24.
4. Гокадзе Н.Н., Сельчук В.Ю., Краснощекова Г.И. Иммуногистохимический анализ аспирационного материала из полости матки в диагностике серозных карцином яичников // Вопросы онкологии. 2020. Т.66. №2. С.160-166.
5. Ерохина А.А., Чирский В.С., Майстренко Н.А. Проллиферативная активность раковых стволовых клеток в прогнозе гематогенного метастазирования аденокарциномы толстой кишки // Гены и клетки. 2022. Т.17. №2. С. 40-46.
6. Журман В.Н., Плехова Н.Г. Экспрессия рецептора к белку программированной гибели клеток PD-1 и его лиганда PD-L1 при серозном раке яичников high-grade // Ульяновский медико-биологический журнал. 2023. №3. С.95-108.

7. Кудинова Е.А., Боженко В.К., Кулинич Т.М. Оценка соотношения пролиферации и апоптоза в ткани молочной железы в норме и при гиперпролиферативных процессах // Вестник РНЦРР. 2019. №2. С. 25-39.
8. Кулинич Т.М., Захаренко М.В., Джикия Е.Л. Исследование уровня экспрессии генов-маркеров пролиферативной активности в слизистой оболочке толстой кишки при различной патологии // Успехи молекулярной онкологии. 2020. Т.7. №2. С. 39-46.
9. Кучур О.А., Кузьмина Д.О., Духинова М.С., Штиль А.А. Белки семейства p53 в ответе опухолевых клеток на ионизирующее излучение: развитие проблемы // Acta Naturae (русскаяязычная версия). 2021. Т.13. №3. С. 65-76.
10. Макаров И.Ю., Меньщикова Н.В., Левченко Н.Р., Абрамкин Э.Э. Патоморфология опухолевых процессов. Благовещенск: ФГБОУ ВО Амурская ГМА Минздрава России 2021. 102 с.
11. Михаленко Е.П., Щаюк А.Н., Кильчевский А.В. Сигнальные пути: механизм регуляции пролиферации и выживаемости опухолевых клеток // Молекулярная и прикладная генетика. 2019. Т.26. С.145-157.
12. Мустафин Р.Н. Транспозонная гипотеза канцерогенеза // Гены и клетки. 2021. Т. 16. №3. С. 8-15.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. 239 с.
14. Стукань А.И., Семиглазова Т.Ю., Кутукова С.И. Прединдиктивные и прогностические маркеры клинического течения раннего и местнораспространенного РИЗСА-ассоциированного люминального HER2- отрицательного рака молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. 2023. №4. С. 63-75.
15. Трипак И.Е., Караман И.В., Франк Г.А. Определение маркера клеточной пролиферации Ki-67 у больных раком эндометрия // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. 2022. №6. С. 65-68.
16. Hashmi A.A., Naz S., Hashmi S.K. Cytokeratin 5/6 and cytokeratin 8/18 expression in triple negative breast cancers: clinicopathologic significance in South-Asian population. // BMC Res Notes. 2018. №11(1). P. 372.
17. Hashmi A.A., Naz, S., Hashmi, S.K. Prognostic significance of p16 & p53 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer // BMC Clin Pathol 2018. №18. P. 9 ()
18. Milde-Langosch K., Karn T., Müller V. Validity of the proliferation markers Ki67, TOP2A, and RacGAP1 in molecular subgroups of breast cancer // Breast Cancer Res Treat. 2013. №137(1). P. 57-67. doi: 10.1007/s10549-012-2296-x.
19. Kumari P., Gupta A., Chapter 3. Assays to assess the proliferative behavior of cancer cells, Editor(s): Gauri Misra, Jyotika Rajawat, Protocol Handbook for Cancer Biology // Academic Press. 2021. №1. P. 23-41.

## References

1. Abdullina VV, Vorob'eva EV. Issledovanie polimorfizmov v genah TP53, HIF-1A, ENOS pri formirovanii predispozitsionnosti k nereguliruemoy proliferatsii kletok molochnoj zhelezy [Investigation of polymorphisms in TP53, HIF-1A, ENOS genes in the formation of predisposition to unregulated proliferation of breast cells]. Vest. Bashkirskogo gos. ped. universiteta im. M. Akmully. 2020;1 (53):6-12. Russian.
2. Ardzha AJu, Nepomnjashhaja EM, Zlatnik EJu. Osobennosti jekspressii nekotoryh immunogistohimicheskikh markerov u bol'nyh rakom jaichnikov IIIС-IV stadii kak kriterij jeffektivnosti primeneniya himioimmunoterapii [Features of expression of some immunohistochemical markers in patients with ovarian cancer of stage IIIС-IV as a criterion for the effectiveness of chemoimmunotherapy]. Nauka molodyh – Eruditio Juvenium. 2020;4:582-589. Russian.
3. Balkanov AS, Gaganov LE, Rozanov ID, Shirikov EI. Klinicheskie perspektivy ispol'zovanija indeksa proliferatsii Ki67 v limfogennyh metastazah pri karcinome molochnoj zhelezy [Clinical prospects for the use of the Ki67 proliferation index in lymphogenic metastases in breast carcinoma]. Voprosy biolog., med. i farmaceuticheskoy himii. 2020;23:18-24. Russian.
4. Gokadze NN, Sel'chuk VJu, Krasnoshhekova GI. Immunocitohimicheskij analiz aspiracionnogo materiala iz polosti matki v diagnostike seroznyh karcinom jaichnikov [Immunocytochemical analysis of aspiration material from the uterine cavity in the diagnosis of serous ovarian carcinomas]. Voprosy onkologii. 2020;66:160-166. Russian.
5. Erohina AA, Chirskij VS, Majstrenko NA. Proliferativnaja aktivnost' rakovyh stvolovyh kletok v prognoze gematogenogo metastazirovaniya adenokarcinomy tolstoj kishki [Proliferative activity of cancer stem cells in the prognosis of hematogenous metastasis of colon adenocarcinoma]. Geny i kletki. 2022;1:40-46. Russian.

6. Zhurman VN, Plehova NG. Jekspressija receptora k belku programirovannoj gibeli kletok PD-1 i ego liganda PD-L1 pri seroznom rake jaichnikov high-grade. [Expression of the receptor for the protein of programmed cell death PD-1 and its ligand PD-L1 in high-grade serous ovarian cancer] Ul'janovskij mediko-biologicheskij zhurnal. 2023;3:95-108. Russian.

7. Kudinova EA, Bozhenko VK, Kulinich TM. Ocenka sootnoshenija proliferacii i apoptoza v tkani molochnoj zhelezy v norme i pri giperproliferativnyh processah [Evaluation of the ratio of proliferation and apoptosis in breast tissue in normal and hyperproliferative processes]. Vestnik RNCRR. 2019;2:25-39. Russian.

8. Kulinich TM, Zaharenko MV, Dzhikija EL. Issledovanie urovnja jekspressii genov-markerov proliferativnoj aktivnosti v slizistoj obolochke tolstoj kishki pri razlichnoj patologii [Investigation of the expression level of marker genes proliferative activity in the mucous membrane of the colon in various pathologies]. Uspehi molekularnoj onkologii. 2020;7:39-46. Russian.

9. Kuchur OA, Kuz'mina DO, Duhinova MS, Shtil' AA. Belki semeystva p53 v otvete opuholevyh kletok na ionizirujushhee izluchenie: razvitie problemy [Proteins of the p53 family in the response of tumor cells to ionizing radiation: the development of the problem]. Acta Naturae (russkojazychnaja versija). 2021;13:65-76. Russian.

10. Makarov IJu, Men'shchikova NV, Levchenko NR, Abramkin JeJe. Patomorfologija opuhole-vyh processov [Pathomorphology of tumor processes.]. Blagoveshhensk: FGBOU VO Amurskaja GMA Minzdrava Rossii 2021. Russian.

11. Mihalenko EP, Shhajuk AN, Kil'chevskij AV. Signal'nye puti: mehanizm reguljacii proliferacii i vyzhivaemosti opuholevyh kletok [Signaling pathways: the mechanism of regulation of proliferation and survival of tumor cells]. Molekuljarnaja i prikladnaja genetika. 2019;26:45-157. Russian.

12. Mustafin RN. Transpozonnaja gipoteza kancerogeneza [Transposon hypothesis of carcinogenesis]. Geny i kletki. 2021;16:8-15. Russian.

13. Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2022 godu [The state of oncological care for the population of Russia in 2022]. Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, A.O. Shahzadovoj Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2022 godu. – M.: MNIIOI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMIC radiologii» Minzdrava Rossii, 2022. 239 s. Russian.

14. Stukan' AI, Semiglazova TJu, Kutukova SI. Prediktivnye i prognosticheskie markery klinicheskogo techenija rannego i mestnorasprostranennogo PIK3CA-associirovannogo ljuminal'-nogo HER2-otricatel'nogo raka molochnoj zhelezy [Predictive and prognostic markers of the clinical course of early and locally advanced PIK3CA-associated luminal HER2-negative breast cancer]. Opuholi zhenskoi reproduktivnoj sistemy. 2023;4:63-75. Russian.

15. Tripak IE, Karaman IV, Frank GA. Opredelenie markera kletochnoj proliferacii Ki-67 u bol'nyh rakom jendometrija [Determination of the marker of cell proliferation Ki-67 in patients with endometrial cancer], Medicina. Sociologija. Filosofija. Prikladnye issledovanija. 2022;6:65-68. Russian.

16. Hashmi AA, Naz S, Hashmi SK. Cytokeratin 5/6 and cytokeratin 8/18 expression in triple negative breast cancers: clinicopathologic significance in South-Asian population. BMC Res Notes. 2018;11(1):372.

17. Hashmi AA, Naz, S, Hashmi, SK. Prognostic significance of p16 & p53 immunohistochemical expression in triple negative breast cancer. BMC Clin Pathol 2018;18:9.

18. Milde-Langosch K, Karn T, Müller V. Validity of the proliferation markers Ki67, TOP2A, and RacGAP1 in molecular subgroups of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013;137(1):57-67. doi: 10.1007/s10549-012-2296-x.

19. Kumari R, Gupta A, Chapter 3. Assays to assess the proliferative behavior of cancer cells, Edi-tor(s): Gauri Misra, Jyotika Rajawat, Protocol Handbook for Cancer Biology. Academic Press. 2021;1:23-41.

---

**Библиографическая ссылка:**

Гусейнов А.З., Субботина Т.И., Чижова В.В. Роль пролиферации в инициации и развитии опухолевого процесса (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2024. №6. Публикация 1-1. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-6/1-1.pdf> (дата обращения: 29.10.2024). DOI: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-1. EDN QQNQAA\*

**Bibliographic reference:**

Guseinov AZ, Subbotina TI, Chizhova VV. Rol' proliferacii v iniciacii i razvitii opuholevogo processa (obzor literatury) [The role of proliferation in the initiation and development of the tumor process (literature review)]. Journal of New Medical Technologies, e-edition. 2024 [cited 2024 Oct 29];6 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-6/1-1.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2024-6-1-1. EDN QQNQAA

\* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2024-6/e2024-6.pdf>

\*\*идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY