

С. В. Базалицька, А. М. Романенко

Гістопатологічні зміни та імуногістохімічна експресія протеїну ubiquitin у перитуморальній тканині при герміногенних пухлинах яєчка

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Ключові слова: сім'яні канальці, пухлини яєчка, білки.

З метою визначення морфологічних змін та особливостей імуногістохімічної експресії протеїну ubiquitin в перитуморальній тканині яєчка, які можна охарактеризувати як передракові, обстежили 40 хворих на герміногенні пухлини яєчка. У перитуморальній тестикулярній тканині у спостереженнях із порушенням сперматогенезу, які становлять 95%, виявили посилення процесів убіквітинації в сім'яних канальцях, що свідчить про інтенсивні процеси протеолізу великої кількості пошкоджених внутрішньоклітинних білків, появу атипичних статевих клітин (TIN), які відрізняються від нормальних клітин сперматогенезу вірогідно нижчими показниками ядерної та цитоплазматичної експресії протеїну ubiquitin, а також порушення процесів убіквітинації в клітинах Лейдига у вигляді посилення цитоплазматичної експресії та майже повного зникнення ядерної експресії протеїну ubiquitin. Результати свідчать про важливу роль структурних і функціональних порушень компонентів убіквітин-протеолітичної системи на початкових етапах канцерогенезу тестикулярної тканини.

Гистопатологические изменения и иммуногистохимическая экспрессия протеина ubiquitin в перитуморальной ткани при герминогенных опухолях яичка

С. В. Базалицька, А. М. Романенко

С целью определения морфологических изменений и особенностей иммуногистохимической экспрессии протеина ubiquitin в перитуморальной ткани яичка, которые можно охарактеризовать как предраковые, обследованы 40 пациентов с герминогенными опухолями яичка. В перитуморальной тестикулярной ткани в наблюдениях с нарушением сперматогенеза, которые составляют 95%, установлено усиление процессов убиквитинации в семенных канальцах, свидетельствующее об интенсивных процессах протеолиза большого количества поврежденных внутриклеточных белков, появление атипичных половых клеток (TIN), которые отличаются от нормальных клеток сперматогенеза достоверно более низкими показателями ядерной и цитоплазматической экспрессии протеина ubiquitin, а также нарушение процессов убиквитинации в клетках Лейдига в виде усиления цитоплазматической экспрессии и почти полного исчезновения ядерной экспрессии протеина ubiquitin. Результаты свидетельствуют о важной роли структурных и функциональных нарушений компонентов убиквитин-протеолитической системы на начальных этапах канцерогенеза в тестикулярной ткани.

Ключевые слова: семенные канальцы, опухоли яичка, белки.**Патология.** – 2015. – №1 (33). – С. 26–30

Histopathological features and protein ubiquitin immunohistochemical expression in peritumoral tissue of the testicular germ cell tumors

S. V. Bazalytska, A. M. Romanenko

Aim. For the purpose of determination of characteristic morphological changes as well as the immunohistochemical protein Ubiquitin expression in peritumoral testicular tissue, which could be characterized as precancer lesions, the 40 patients with testicular germ cell tumors (TGCT) were investigated.

Methods and results. Peritumoral testicular tissue in patients with the spermatogenesis alteration (that was detected in 95% of cases) demonstrated: 1) the dramatic increase of ubiquitination processes in seminiferous tubules, confirming the intensive proteolysis of the damaged intracellular proteins, 2) occurrence of atypical germ cells (TIN), which differ from the normal spermatogenesis cells by the authentically lower levels of the nuclear and cytoplasmatic protein Ubiquitin expression, 3) alteration of ubiquitination processes in Leydig cells with the significant increase of the protein Ubiquitin cytoplasmatic expression and the total disappearance of protein Ubiquitin nuclear expression.

Conclusion. Our results show the important role of the structural and functional ubiquitin-proteolysis system components alterations at the initial stages of the testicular tissue carcinogenesis.

Key words: Ovarian Neoplasms, Seminiferous Tubules, Proteins, TIN.**Pathologia.** 2015; №1 (33): 26–30

Значне поширення захворюваності на герміногенні пухлини яєчка (ГПЯ), які в Україні виявляють у 3–4 випадках на 100 тис. чоловічого населення (четверте місце серед причин летальності від онкологічних захворювань молодих чоловіків [1]) зумовлює актуальність досліджень на молекулярному рівні передракових змін тканини яєчка, що є початковими етапами канцерогенезу.

За відкриття механізму внутрішньоклітинного розщеплення білків, який дістав назву убіквітин-залежного протеолізу, та дослідження процесів убіквітинації авто-

рам Аарону Чехановеру та Авраму Глікману присудили Нобелівську премію (2004 р.).

Серед білків, які підлягають убіквітин-залежному протеолізу, можна назвати такі найважливіші субстрати: регулятори клітинного циклу, компоненти різних сигнальних шляхів, мутовані білки, білки, що пошкоджені посттрансляційно. Коли необхідність у певному білку відпадає, у клітині починає діяти механізм, який забезпечує припинення функціонування та деградацію саме цього білка. Розрізняють 2 основні фази цього

процесу: ковалентне приєднання поліубіквітинового ланцюга до білка, який підлягає деградації, та власне деградація білка у протеасомі. Поліубіквітиновий ланцюжок «пришивається» до того білка, чия доля вже визначена, оскільки він несе в собі ознаки смерті – специфічні сигнали, що вмикають процес деградації. Саме ці сигнали впізнають специфічні убіквітинлігази, з якими субстратні білки зв'язуються перед убіквітинізацією [2,3,15].

Виявили, що порушення процесів убіквітинації відіграють вагомую роль у патогенезі багатьох захворювань людини, зокрема при спадкових хворобах, дистрофічно-дегенеративних процесах, чоловічій неплідності та канцерогенезі, оскільки система убіквітин-протеасомного протеолізу залучена у процеси розвитку та диференціації клітин, перебіг проліферації, реакції клітин на стрес і пошкодження, а також у процеси малігнізації [3]. Враховуючи це, можна передбачити, що структурні та функціональні зміни компонентів убіквітин-протеасомної системи можуть відігравати важливу роль і в канцерогенезі тестикулярної тканини.

Мета роботи

Визначити морфологічні зміни та особливості імуногістохімічної експресії протеїну ubiquitin, які можна охарактеризувати як передракові, в перитуморальній тканині яєчка хворих на ГПЯ.

Пацієнти і методи дослідження

Обстежили 40 хворих, яким виконали орхіектомію у клініці онкоурології ДУ «Інститут урології НАМН України» і встановили клінічний діагноз згідно з класифікацією TNM. Середній вік хворих становив 27,6 року (від 17 до 59 років).

Гістологічно вивчали перитуморальну тканину яєчка та пухлину. Згідно з гістологічною класифікацією герміногенних пухлин яєчка, що ухвалена BOOЗ [7], семіному виявили у 19 пацієнтів, несеміномні пухлини – у 21 хворого, серед них ембріональний рак (EP) – у 5, злویкісну тератому – у 4, пухлину жовткового мішка (ПЖМ) – у 4, пухлини змішаної будови – у 8 пацієнтів. За класифікацією TNM у 19 пацієнтів діагностували I клінічну стадію, в 11 – II (7 – із семіномою і 5 – із несеміномними пухлинами), у 9 осіб виявили метастази в лімфовузлах ретроперитонеальні, межистінні та легені (III та IV стадій).

Імуногістохімічний (ІГХ) аналіз здійснили з використанням стандартного авідин-біотинного методу. Для ІГХ-дослідження біоптати перитуморальної тканини фіксували у 12% забуференому формаліні, заливали в парафін і виготовляли зрізи завтовшки до 5 мкм. Зрізи інкубували з первинними антитілами ubiquitin (DAKO, Glostrup, Данія) в розведенні 1:800. Проявляли препарати 1–2 хв у 0,05% розчині діамінбензидину (DAB), дофарбовували гематоксиліном і вміщували в канадський бальзам. Поширеність та інтенсивність ІГХ-реакції оцінювали за напівкількісним методом у балах [6], оцінювали від 0 до 3 балів. Загальний результат ІГХ-реакції визначали за показниками імуногістохімічного

коефіцієнта (ІГХК) від 0 до 9 балів, який одержували перемноженням оцінок поширеності (P) та інтенсивності (I) ІГХ-забарвлення за формулою $ІГХК = P \times I$. Слабку ІГХ-експресію протеїну ubiquitin визначали при $ІГХК=1-3$, помірну – при $ІГХК=4-6$, виразну – при $ІГХК=7-9$.

Виконали статистичний аналіз результатів за допомогою T-test (критерії Стьюдента) на базі комп'ютерної програми SPSS v.13.0 for Windows.

Результати та їх обговорення

Морфологічне дослідження перитуморальної тканини яєчка показало, що в тестикулярній тканині в 9 випадках виявили сім'яні каналці зі збереженням і частково пригніченим сперматогенезом (у 2 спостереженнях каналці не відрізнялись від нормальних незмінених, у 7 визначили нечисленні звивисті сім'яні каналці з ознаками збереженого пригніченого сперматогенезу, які розташовувались в оточенні сім'яних каналців із блокованим сперматогенезом).

Під час дослідження ІГХ-експресії протеїну ubiquitin у перитуморальній тканині у хворих зі збереженням і пригніченим сперматогенезом у клітинах Сертолі спостерігали виразне ядерне зафарбування ($ІГХК=7-9$) в усіх 9 випадках (100%). Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало $7,20 \pm 0,04$. Цитоплазматична експресія протеїну ubiquitin у клітинах Сертолі була помірною ($ІГХК=4-6$) в усіх випадках (100%). Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало $5,70 \pm 0,09$.

Клітини сперматогенного епітелію (сперматоцити I і II порядку та сперматиди) виявили слабку ($ІГХК=1-3$) (2 спостереження) та помірну ($ІГХК=4-6$) (7 спостережень) ядерну та цитоплазматичну експресію протеїну ubiquitin. Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало для сперматид 3,30±0,09 та 4,20±0,09 відповідно; для сперматоцитів I і II порядку – 3,90±0,09 та 5,20±0,09 відповідно.

У сперматогоніях визначили помірну ($ІГХК=5-6$) (2 спостереження) та виразну ($ІГХК=7-8$) ядерну та цитоплазматичну експресію протеїну Ubiquitin. Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало для сперматогоній $7,40 \pm 0,09$ та $7,20 \pm 0,09$ відповідно.

Відзначимо, що зрілі сперматозоїди характеризувались відсутністю імуногістохімічної експресії протеїну ubiquitin ($ІГХК=0$) в усіх випадках (100%). У клітинах Лейдига слабку ядерну експресію (2–3 бали) спостерігали в усіх 9 випадках (100%). Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало $2,30 \pm 0,04$. Цитоплазматична експресія протеїну ubiquitin була помірною ($ІГХК=4-6$) у 9 випадках (100%) цієї групи. Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало $5,70 \pm 0,07$ (табл. 1).

У групі хворих із блоком сперматогенезу на рівні сперматогоній, сперматоцитів I і II порядку чи сперматид (26 пацієнтів) у клітинах Сертолі спостерігали виразне ядерне зафарбування ($ІГХК=7-9$) в усіх спостереженнях (100%). Середнє значення $ІГХК$ дорівнювало $7,80 \pm 0,07$. Цитоплазматична експресія протеїну ubiquitin у клітинах Сертолі була помірною ($ІГХК=4-6$) у 14 (54%) та виразною ($ІГХК=7-9$) у 12 випадках (46%). Середнє значення

ІГХК дорівнювало $6,80 \pm 0,07$. Клітини сперматогенного епітелію – сперматоцити I і II порядку та сперматиди виявляли помірну ядерну й цитоплазматичну експресію протеїну ubiquitin в усіх спостереженнях (100%) цієї групи, ІГХК становив 4–6 балів. Середнє значення ІГХК у ядрі та цитоплазмі дорівнювало у сперматоцитах $4,30 \pm 0,01$ і $5,90 \pm 0,01$ відповідно; у сперматидях – $3,60 \pm 0,07$ і $4,60 \pm 0,07$. Сперматогонії характеризувались виразною ядерною та цитоплазматичною експресією протеїну ubiquitin в усіх спостереженнях (100%) цієї групи, ІГХК становив 7–9 балів. Середнє значення ІГХК у ядрі та цитоплазмі дорівнювало у сперматогоніях $9,00 \pm 0,07$ і $8,20 \pm 0,07$ відповідно.

У 23 випадках (60% спостережень) у просвітах окремих сім'яних каналців із блоком сперматогенезу різного ступеня серед клітин сперматогенного епітелію переважно спостерігали поодинокі розташовані атипіві статеві клітини великих розмірів овальної форми з гіпертрофованими округлими (іноді деформованими) гіперхромними ядрами та доволі вузькою світлою цитоплазмою, що належали до тестикулярної інтраутерулярної неоплазії (testicular intratubular neoplasia – TIN). Атипіві статеві клітини характерного вигляду в каналцях розташовувалися серед клітин сперматогенного епітелію, які були значно меншого розміру, і клітин Сертолі в базальному компартменті. Іноді траплялися сім'яні каналці зменшеного діаметра з блокованим сперматогенезом на рівні сперматогоній із потовщеною склерозованою стінкою, у просвітах яких переважно розташовувалися клітини TIN і нечисленні сперматогонії та дистрофічно змінені клітини Сертолі. Рідко виявляли каналці зі значно потовщеною стінкою та різко звуженим просвітом, в якому визначали лише клітини TIN і клітини Сертолі. Клітини TIN, які встановили в перитуморальній тканині у 60% спостережень із блоком сперматогенезу, характеризувались помірною ядерною експресією протеїну ubiquitin (4–6 балів) у 18 (79%) спостереженнях, виразною ядерною експресією атипіві статевих клітинах була слабкою в 16 (68%), помірною – у 7 (32%) випадках цієї групи. Середнє значення ІГХК у цитоплазмі атипіві статевих клітин дорівнювало $3,60 \pm 0,17$.

У клітинах Лейдіга ядерна експресія протеїну ubiquitin відсутня (ІГХК=0) у 22 (83%) спостереженнях, у 4 (17%) випадках – слабка (ІГХК=1–3). Середнє значення ІГХК дорівнювало $0,20 \pm 0,01$. У 20 (77%) випадках спостерігали помірне цитоплазматичне зафарбування (ІГХК=4–6), в інших 6 (23%) спостереженнях відбувалося виразне цитоплазматичне зафарбування інтерстиційних ендокриноцитів (ІГХК=7–8). Середнє значення ІГХК дорівнювало $6,90 \pm 0,15$ (табл. 1, рис. 1, кольор. вкладка 1).

У хворих, у перитуморальній тканині яєчка яких виявляли «лише клітини Сертолі» (5 пацієнтів), у клітинах Сертолі спостерігали виразне ядерне та цитоплазматичне зафарбування протеїну ubiquitin (ІГХК=7–9) в усіх спостереженнях (100%). Середнє значення ІГХК дорівнювало $8,90 \pm 0,04$ та $8,40 \pm 0,06$ відповідно. У клітинах Лейдіга ядерна експресія протеїну ubiquitin відсутня

(ІГХК=0) у 3 (60%) спостереженнях, у 2 (40%) випадках визначили слабке ядерне зафарбування (ІГХК=1–2). Середнє значення ІГХК дорівнювало $0,10 \pm 0,02$. У 2 (40%) випадках визначили помірне цитоплазматичне зафарбування (ІГХК=4–6), у 3 (60%) – виразну цитоплазматичну експресію (ІГХК=7–9). Середнє значення ІГХК дорівнювало $7,80 \pm 0,18$ (табл. 1).

Таблиця 1

ІГХК експресії протеїну ubiquitin в перитуморальній тканині яєчка у хворих на ГПЯ

	Збережений сперматогенез (n=9)	Блок сперматогенезу (n=26)	Синдром «лише клітини Сертолі» (n=5)
Сперматозоїди:			
ядро	0	0	-
цитоплазма	0	0	-
Сперматиди:			
ядро	$3,3 \pm 0,09$	$3,6 \pm 0,17$	-
цитоплазма	$4,2 \pm 0,09$	$4,6 \pm 0,17$	-
Сперматоцити:			
ядро	$3,9 \pm 0,09^*$	$4,3 \pm 0,01^*$	-
цитоплазма	$5,2 \pm 0,09^*$	$5,9 \pm 0,01^*$	-
Сперматогонії:			
ядро	$7,4 \pm 0,09^*$	$9,0 \pm 0,07^*$	-
цитоплазма	$7,2 \pm 0,09^*$	$8,2 \pm 0,07^*$	-
Атипіві статеві клітини (TIN) (n=23):			
ядро	-	$6,4 \pm 0,12$	-
цитоплазма	-	$3,6 \pm 0,17$	-
Клітини Сертолі:			
ядро	$7,2 \pm 0,04^*$	$7,8 \pm 0,07^{***}$	$8,9 \pm 0,04^{***}$
цитоплазма	$5,7 \pm 0,09^*$	$6,8 \pm 0,07^{***}$	$8,4 \pm 0,06^{***}$
Клітини Лейдіга:			
ядро	$2,3 \pm 0,04^{***}$	$0,2 \pm 0,01^*$	$0,1 \pm 0,02^{**}$
цитоплазма	$5,7 \pm 0,07^*$	$6,9 \pm 0,16^{***}$	$7,8 \pm 0,18^{***}$

Примітки: *, ** – вірогідно між групами; $p \leq 0,001$.

Необхідно відзначити, що у 33 (82,5%) випадках із блоком сперматогенезу різного рівня в інтерстиційній тканині яєчка виявляли масивні ділянки клітин Лейдіга з ознаками виразної гіперплазії та гіпертрофії – так звана «лейдігізація» інтерстицію (рис. 2, кольор. вкладка 1).

Дослідження показало, що найхарактерніші передракові зміни тестикулярної тканини, які гістологічно виявляються в перитуморальній тканині яєчка, – це поява атипіві статевих клітин (TIN) у сім'яних каналцях (60% спостережень) і виразна «лейдігізація» інтерстицію (82,5% випадків), котрі виявляють на тлі блокування сперматогенезу у 95% пацієнтів (рис. 2, кольор. вкладка 1). ІГХ-дослідження дало можливість встановити, що в сім'яних каналцях із блоком сперматогенезу відбувається значне посилення ядерної та цитоплазматичної експресії протеїну ubiquitin у вигляді вірогідного підвищення відповідних показників ІГХК у сперматогоніях, сперматоцитах і сперматидях, а також у клітинах Сертолі, порівнюючи з аналогічними показниками в каналцях зі збереженим сперматогенезом. Тобто в перитуморальній тестикулярній тканині у клітинах каналців із порушенням сперматогенезу відбувається посилення процесів убіквітинації, а це свідчить про інтенсивні процеси протеолізу великої кількості пошкоджених внутрішньоклітинних білків.

На тлі цих процесів у 60% спостережень у каналцях із блокованим сперматогенезом з'являються атипіві статеві клітини (TIN), які мають суттєві морфологічні відмінності від нормальних клітин сперматогенезу, а також відрізняються іншим характером експресії протеїну ubiquitin – переважно мають слабку цитоплазматичну та помірну ядерну експресію протеїну ubiquitin (ІГХК=3,60±0,17 і 6,40±0,12 відповідно), що вірогідно нижче відповідних показників ІГХК у сперматогоніях (табл. 1).

Як відомо, більшість (90–95%) новоутворень яєчка має будову герміногенної пухлини. Вважається, що TIN є попередником більшості ГПЯ за винятком сперматоцитарної семіноми в чоловіків похилого віку, пухлин жовткового мішка і зрілої тератоми в немовлят. Пусковий механізм патогенезу TIN і ГПЯ спільний – порушення регуляції програми поліпотентної зародкової герміногенної клітини. Деякі автори вважають TIN неінвазивним раком, оскільки анапластичні клітини розташовані в межах сім'яного каналця та виявляються у тканині яєчка, що оточує пухлину, у 90% випадків [4]. Маркерами TIN є M2A C-KIT, OCT4/NANOG, PLAP [12,13]. Обґрунтована теорія гістогенезу герміногенних пухлин яєчка, згідно з якою клітини TIN є плюрипотентними, з них може розвинути будь-який тип пухлини яєчка. Це також підтверджує гіпотезу, що розглядає TIN як преінвазивну стадію герміногенних пухлин [11]. Проте існує чимало досліджень, що вказують на зв'язок порушень сперматогенезу з розвитком ГПЯ [8,9]. На нашу думку, порушення цитодиференціації, котрі лежать в основі процесів блокування сперматогенезу, зумовлюють виникнення анапластичних змін у сперматогенному епітелії, що може призводити до утворення атипіві статевих клітин, які є початковим етапом канцерогенезу в яєчку.

У клітинах Лейдіга, що в перитуморальній тестикулярній тканині у 82,5% спостережень характеризуються виразною гіперплазією з ознаками «лейдигізації» інтерстицію, під час ІГХ-дослідження виявили вірогідне підвищення цитоплазматичної експресії та майже повне зникнення ядерної експресії протеїну ubiquitin у спостереженнях із блоком сперматогенезу, включаючи синдром «лише клітини Сертолі» в порівнянні з аналогічними показниками ІГХК у спостереженнях зі збереженим сперматогенезом. На нашу думку, в інтерстиційних

ендокриноцитах – клітинах Лейдіга, котрі здійснюють регулюючий вплив на процеси сперматогенезу, відбувається порушення процесів убіквітинації, що надалі призводить до порушень і блокування сперматогенезу. Це опосередковано підтверджується дослідженнями інших авторів, які показали: інактивація ubiquitin protein ligase, що локалізована в чоловічих статевих клітинах, призводить до блокування сперматогенезу та розвитку неплідності [5,10,14].

Висновки

1. Поява атипіві статевих клітин (TIN) у сім'яних каналцях із блоком сперматогенезу (визначили в 60% спостережень) і виразна «лейдигізація» інтерстицію (виявили в 82,5% випадків) – найбільш характерні морфологічні ознаки перитуморальної тканини яєчка, які можна охарактеризувати як передракові зміни тестикулярної тканини.

2. У результаті ІГХ-дослідження встановили, що в перитуморальній тестикулярній тканині в сім'яних каналцях із блоком сперматогенезу, які становлять 95% спостережень, у сперматогоніях, сперматоцитах і сперматидях, а також у клітинах Сертолі відбувається посилення процесів убіквітинації. Це свідчить про інтенсивні процеси протеолізу великої кількості пошкоджених внутрішньоклітинних білків у клітинах.

3. У 60% спостережень у каналцях із блокованим сперматогенезом з'являються атипіві статеві клітини (TIN), що відрізняються від нормальних клітин сперматогенезу характером експресії протеїну ubiquitin – мають вірогідно нижчі ІГХ-показники ядерної та цитоплазматичної експресії протеїну ubiquitin.

4. У спостереженнях із блоком сперматогенезу, включаючи синдром «лише клітини Сертолі», в інтерстиційних ендокриноцитах – клітинах Лейдіга, що здійснюють регулюючий вплив на процеси сперматогенезу, визначили порушення процесів убіквітинації, тобто посилення цитоплазматичної експресії та майже повне зникнення ядерної експресії протеїну ubiquitin.

5. Визначені особливості експресії протеїну ubiquitin у перитуморальній тканині яєчка хворих на ГПЯ можна охарактеризувати як передракові, що свідчать про важливу роль структурних і функціональних порушень компонентів убіквітин-протеолітичної системи на початкових етапах канцерогенезу в яєчку.

Список літератури

1. Рак в Україні, 2011–2012. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюлетень Національного канцер-реєстру України / Національний інститут раку. – К., 2013. – №14. – 120 с.
2. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life / A. Ciechanover // EMBO J. – 1998. – Vol. 17. – №24. – P. 7151–7160.
3. Ciechanover A. The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting / A. Ciechanover // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31. – №2. – P. 474–481.
4. Conservative management of small testicular tumors relative to carcinoma in situ prevalence / E. Huyghe, M. Soulie, G. Escourrou et al. // J. Urol. – 2005. – Vol. 173. – P. 820–823.
5. Developmental defects and male sterility in mice lacking the ubiquitin-like DNA repair gene mHR23B / J.M. Ng, H. Vrieling, K. Sugawara et al. // Mol. Cell. Biol. – 2002. – Vol. 22. – №4. – P. 1233–1245.
6. Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma / P.U. Malmström, C. Busch, B.J. Norben et al. // Scand. J. Urol. Nephrol. – 1998. – Vol. 22. – P. 265–270.
7. Histological typing of testis tumours, second edition / F.K. Mostofi, I.A. Sesterhenn, L.H. Sobin et al. – Berlin, 1998.
8. Incidental testicular tumors in infertile men / R. Tal, R. Holland, A. Belenky et al. // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 82. – P. 469–471.

9. Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis / D. Raman Jay, F. Nobert Craig, M. Goldstein // *The Journal of Urology*. – 2005. – Vol. 174. – P. 1819–1822.
10. Mice lacking the UBC4-testis gene have a delay in postnatal testis development but normal spermatogenesis and fertility / N. Bedard, P. Hingamp, Z. Pang et al. // *Mol. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 25. – №15. – P. 6346–6354.
11. Prevalence of testicular intraepithelial neoplasia in healthy males / J. Linke, V. Loy, K.P. Dieckmann // *J. Urol.* – 2005. – Vol. 173. – P. 1577–1579.
12. Screening for intratubular neoplasia of the testis using OCT4 immunohistochemistry / T.D. Jonnes, G.T. MacLennan, J.M. Bonnin et al. // *Am. J. Surg. Pathology*. – 2006. – Vol. 30. – №11. – P. 1427–1431.
13. Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells / H. Stoop, F. Honnecker, G.J. Van de Geijn et al. // *J. Pathology*. – 2008. – Vol. 216. – №1. – P. 43–54.
14. Sutovsky P. Ubiquitin-dependent proteolysis in mammalian spermatogenesis, fertilization, and sperm quality control: killing three birds with one stone / P. Sutovsky // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – Vol. 61. – №1. – P. 88–102.
15. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction / M.H. Glickman, A. Ciechanover // *Physiol Rev.* – 2002. – №82. – P. 373–428.
5. Ng, J. M., Vrieling, H., Sugawara, K., Ooms, M. P., Grootegoed, J. A, Vreeburg, J. T., et al. (2002). Developmental defects and male sterility in mice lacking the ubiquitin-like DNA repair gene mHR23B. *Mol. Cell. Biol.*, 22(4), 1233–1245. doi: 10.1128/MCB.22.4.1233-1245.2002.
6. Malmstrum, P. U., Busch, C., Norben, B. J., & Andersson, B. (1998). Expression of ABH blood group isoantigen as a prognostic factor in transitional cell bladder carcinoma. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 22, 265–270.
7. Mostofi, F. K., Sesterhenn, I. A., & Sobin, L. H. (1998). *Histological typing of testis tumours*. Berlin.
8. Tal, R., Holland, R., Belenky, A., Konichezky, M., & Baniel, J. (2004). Incidental testicular tumors in infertile men. *Fertil. Steril.*, 82, 469–471. doi: 10.1016/j.fertnstert.2003.12.048.
9. Raman Jay, D., Nobert Craig, F., & Goldstein, M. (2005) Increased incidence of testicular cancer in men presenting with infertility and abnormal semen analysis. *The Journal of Urology*, 174, 1819–1822.
10. Bedard, N., Hingamp, P., Pang, Z., Karaplis, A., Morales, C., Trasler, J., et al. (2005). Mice lacking the UBC4-testis gene have a delay in postnatal testis development but normal spermatogenesis and fertility. *Mol. Cell. Biol.*, 25(15), 6346–6354. doi: 10.1128/MCB.25.15.6346-6354.2005.
11. Linke, J., Loy, V., & Dieckmann, K. P. (2005). Prevalence of testicular intraepithelial neoplasia in healthy males. *J. Urol.*, 173, 1577–1579. doi: 10.1097/01.ju.0000154348.68575.95.
12. Jonnes, T. D., MacLennan, G. T., Bonnin, J. M., Varsegi, M. F., Biair, J. E., Cheng, L. (2006). Screening for intratubular neoplasia of the testis using OCT4 immunohistochemistry. *Am. J. Surg. Pathology*, 30(11), 1427–1431. doi: 10.1097/01.pas.0000213288.50660.f7.
13. Stoop, H., Honecker, F., van de Geijn, G. J., Gillis, A. J., Cools, M. C., de Boer, M., et al. (2008). Stem cell factor as a novel diagnostic marker for early malignant germ cells. *J. Pathology*, 216(1), 43–54. doi: 10.1002/path.2378.
14. Sutovsky, P. (2003). Ubiquitin-dependent proteolysis in mammalian spermatogenesis, fertilization, and sperm quality control: killing three birds with one stone. *Microsc. Res. Tech.*, 61(1), 88–102. doi: 10.1002/jemt.10319.
15. Glickman, M. H., & Ciechanover, A. (2002). The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway: destruction for the sake of construction. *Physiol. Rev.*, 82, 373–428. doi: 10.1152/physrev.00027.2001.

References

1. (2013) Rak v Ukraini, 2011–2012. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby. [Cancer in Ukraine, 2011–2012. Disease, mortality, indicators of activity oncologic service]. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*, 14. [in Ukrainian].
2. Ciechanover, A. (1998). The ubiquitin-proteasome pathway: on protein death and cell life. *EMBO J.*, 17(24), 7151–7160. doi: 10.1093/emboj/17.24.7151.
3. Ciechanover, A. (2003). The ubiquitin proteolytic system and pathogenesis of human diseases: a novel platform for mechanism-based drug targeting. *Biochem. Soc. Trans.*, 31(2), 474–481. doi: 10.1042/BST0310474.
4. Huyghe, E., Soulie, M., Escourrou, G., Miesusset, R., Plante, P., & Thonneau, P. (2005). Conservative management of small testicular tumors relative to carcinoma in situ prevalence. *J. Urol.*, 173, 820–823. doi: 10.1097/01.ju.0000152532.34475.4e.

Відомості про авторів:

Базалицька С.В., к. біол. н., пров. науковий співробітник лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут урології НАМН України»,
E-mail: svetlana_bazalic@inbox.ru.

Романенко А.М., д. мед. н., професор, академік НАМН України, зав. лабораторії патоморфології, ДУ «Інститут урології НАМН України».

Сведения об авторах:

Базалицкая С.В., к. биол. н., вед. научный сотрудник лаборатории патоморфологии, ГУ «Институт урологии НАМН Украины»,
E-mail: svetlana_bazalic@inbox.ru.

Романенко А.М., д. мед. н., профессор, академик НАМН Украины, зав. лабораторией патоморфологии, ГУ «Институт урологии НАМН Украины».

Information about authors:

Bazalytska S.V., Ph.D., Leading Researcher of the Department of Pathomorphology, State Institution «Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, E-mail: svetlana_bazalic@inbox.ru.

Romanenko A.M., M.D., PhD, DSci, Professor, Academician of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Pathomorphology, State Institution «Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine.

Надійшла в редакцію 08.04.2015 р.

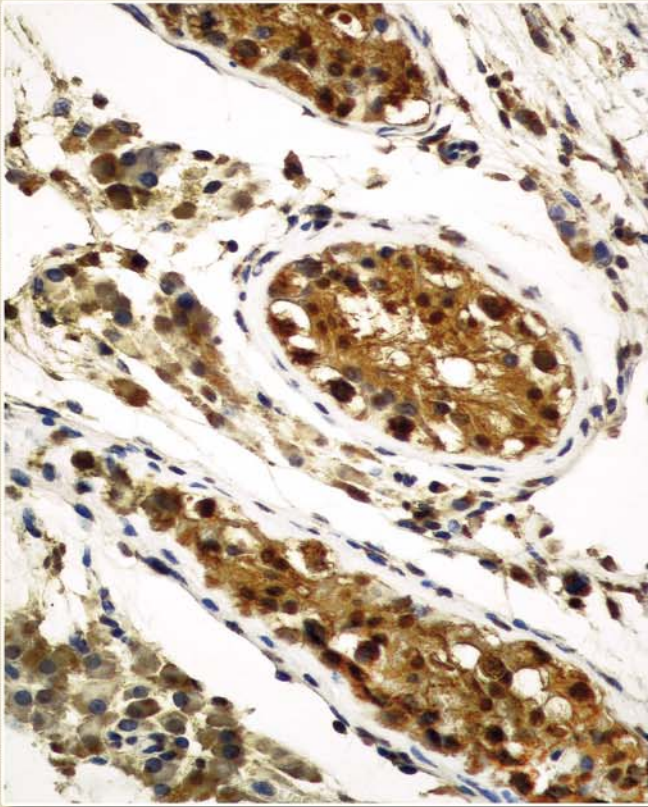


Рис. 1. Перитуморальна тканина яєчка. Виразна ядерна та помірною цитоплазматична експресія протеїну ubiquitin у клітинах Сертолі та сперматогоніях. Атипові статеві клітини з помірною ядерною та слабкою цитоплазматичною експресією. Імунопероксидазний АВС-метод. Х240.

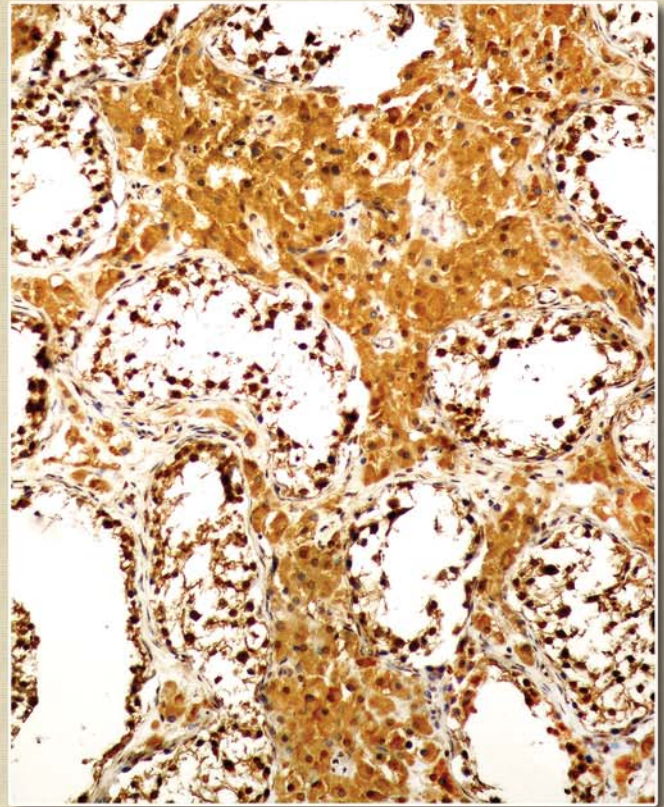


Рис. 2. Перитуморальна тканина яєчка. Виразна гіперплазія та гіпертрофія клітин Лейдіга, в яких ядерна експресія протеїну ubiquitin відсутня або слабка; цитоплазматична експресія протеїну ubiquitin помірна та виразна. Імунопероксидазний АВС-метод. Х170.

(Рис. 1,2 до статті С. В. Базалицької, А. М. Романенко «Гістопатологічні зміни та імуногістохімічна експресія протеїну ubiquitin у перитуморальній тканині при герміногенних пухлинах яєчка», с. 26–30)

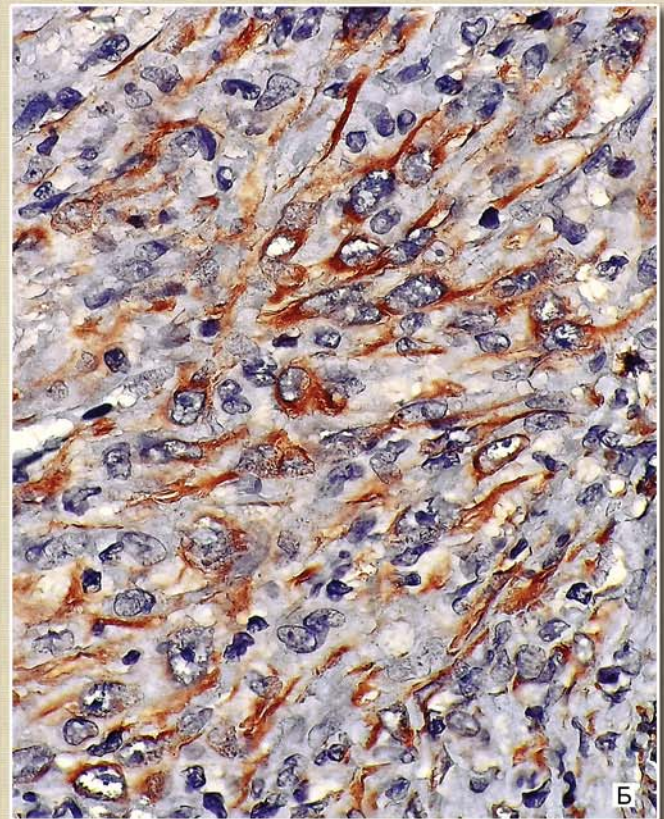
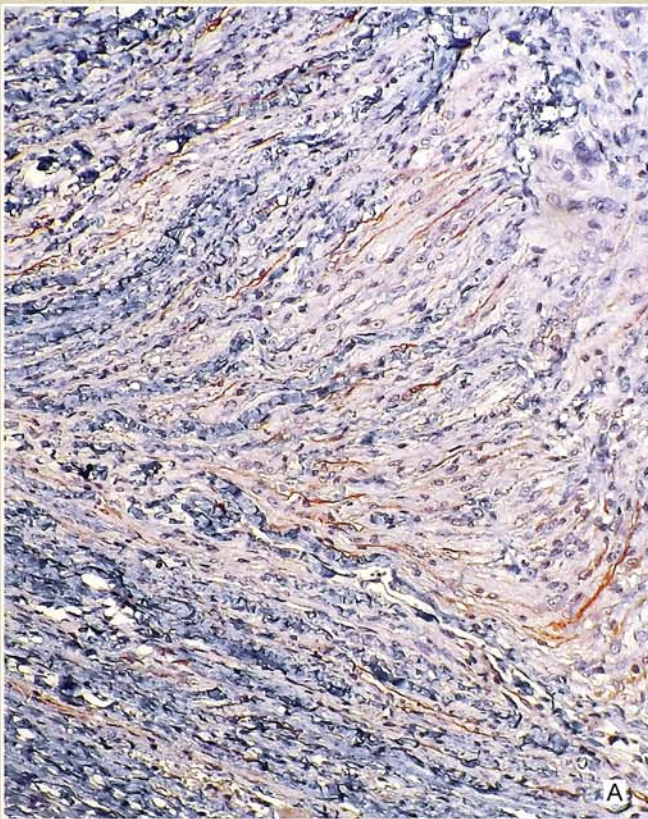


Рис. 1. А – диффузную цитоплазматическую експресію СК в фібробластической менингиоме. ИГХ с PanCK Ув.×200. Б – диффузную цитоплазматическую експресію СК в анапластической менингиоме. ИГХ с PanCK Ув.×1000.

(Рис. 1 к статье С. И. Тертышного, В. Е. Воевой «Экспрессия Pan cytokeratin в менингиомах головного мозга», с. 31–34)