

Материал поступил в редакцию: 15-12-2013

Материал принят к печати: 09-04-2014

УДК: 616. 681-006

Role of Fas-dependent apoptosis in the pathogenesis of ovarian tumors

Kassimova A.K.

Department of obstetrics and gynecology, Medical University of Astana, Kazakhstan

In order to understand the pathogenesis of ovarian neoplasms is necessary to study the role of bioactive substances in the mechanisms of regulation “biological behaviour” of the tumor, namely its growth, invasion to surrounding tissues and metastasis. In recent years, researchers has been attracted to study the mechanisms of apoptosis which is programmed and controlled by death of cell with characterized morphological and biochemical features.

Apoptosis is an extremely important mechanism for maintaining the homeostasis of multicellular organism, due to multicellular organisms damaged cells are removed, which have completed their course of life, as well as “unwanted” cells without damaging the cellular microenvironment. In recent years, it became well known, that one of the key molecules which trigger apoptosis in a cell is the Fas-receptor. Moreover, Fas is expressed in almost all tissue types, this receptor is also expressed on many tumors, including ovarian cancer.

Similarly, well-functioning Fas-system maintains homeostasis of the organism. Loss of functional activity of the Fas-system induces hyperplasia and lymph proliferation.

Key words: soluble Fas- antigen, ovary neoplasms, apoptosis

J Clin Med Kaz 2014;1(31):13-17

Байланыстағы автор: Қасымова Ақмарал Кеңесбекқызы, м.ғ.к., «Астана медицина университеті» АҚ акушерия және гинекология кафедрасының доценті, Астана қаласы, Кравцов көшесі 6-62. Моб.тел. +7 701-410-48-16, e-mail: akmaralkasimova@gmail.com

FAS-ТӘУЕЛДІ АПОПТОЗДЫҢ АНАЛЫҚ БЕЗ ІСІКТЕРІНІҢ ПАТОГЕНЕЗІНДЕГІ РӨЛІ

Қасымова А.К.

Акушерия және гинекология кафедрасы, «Астана медицина университеті» АҚ, Қазақстан

Аналық без ісіктерінің пайда болу себептерін түсіну үшін биологиялық белсенді заттардың регуляция механизмдеріндегі рөлін оқып түсіну қажет. Ісіктің «биологиялық тәртібін», оның өсуін, айналасындағы тіндерге инвазиясын және метастаздар беруін білу қажет.

Соңғы жылдары зерттеушілерді апоптоз механизмдерін зерттеу қызықтырады. Апоптоз дегеніміз морфологиялық және биохимиялық белгілері бар басқа жасушалардың жоспарланған өлімінің формасы.

Апоптоз – көп жасушалы ағзадағы гомеостазды сақтайтын маңызды механизм, апоптоздың арқасында айналадағы қалыпты жасушаларға зиян келтірмей, өмір циклі аяқталған және «қаланбаған» жасушалар жойылады. Қазіргі кезде белгілі болғаны жасушаларда апоптоз механизмдерін бастап жүргізетін молекула, ол Fas-рецептор. Бұл рецептор ағзадағы барлық тіндерде экспрессияланады, соның ішінде аналық без обырының тінінде де. Fas-жүйесінің қызметінің белсендігі төмендесе, тіндерде пролиферация және гиперплазия процестері ұлғайып ісіктер пайда болады.

Маңызды сөздер: ерітілетін Fas- антиген, апоптоз, аналық без ісіктері

РОЛЬ FAS- ЗАВИСИМОГО АПОПТОЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ НОВООБРАЗОВАНИИ ЯИЧНИКОВ

Касимова А.К.

Кафедра акушерства и гинекологии АО «Медицинский университет Астана», Казахстан

Для понимания патогенеза новообразований яичников необходимо изучение роли биологически активных веществ в механизмах регуляции «биологического поведения» опухоли, а именно, ее роста, инвазии в окружающие ткани и метастазирования.

В последние годы пристальное внимание исследователей привлекает изучение механизмов апоптоза - регулируемой формы программированной смерти клетки с характерными морфологическими и биохимическими признаками.

Апоптоз – исключительно важный механизм поддержания гомеостаза многоклеточного организма, благодаря которому из многоклеточного организма удаляются поврежденные, завершившие свой жизненный путь, а также «нежелательные» клетки, без повреждения клеточного микроокружения. Стало известно, что одной из ключевых молекул, запускающих в клетке апоптоз является Fas-рецептор. При этом, Fas экспрессируется практически во всех типах тканей, этот рецептор также экспрессирован на многих опухолях, в том числе и раке яичников.

Точно отлаженное функционирование Fas-системы поддерживает гомеостаз организма. Потеря функциональной активности Fas-системы вызывает гиперплазию и лимфопрлиферацию.

Ключевые слова: растворимый Fas - антиген, апоптоз, новообразования яичников

ӨЗЕКТІЛІГІ

Аналық бездің ісіктері онкологиялық аурулардың құрылымында жиі кездеседі. Бұл патология ерте диагностикалаудың қиындығымен және өлім-жітім көрсеткіштерінің жоғары болуымен сипатталады. Дүние жүзінде осы ауруға байланыс-

ты жылына 230 мың сырқаттану жағдайы мен 140 000-ға жуық өлім тіркеледі. Аналық без обырымен сырқаттанушылық және өлім-жітімнің орташа халықаралық көрсеткіші 100 мың әйелге шаққанда 7,5 пен 5,4-ті құрайды [1].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯСЫ

Аналық бездің қатерлі ісігі Қазақстан Республикасында және көршілес елдерде, әйелдердің онкологиялық аурулары арасында үшінші орын алады және 100 мың әйелге шаққанда 5,1 жағдайды

құрайды. Қазақстанда жылына аналық бездің қатерлі ісігіне байланысты 900 жаңа оқиға тіркеледі, ал 2008 жылғы көрсеткіш 5,5%, өсу жылдамдығы 4,9% [2,3].

АНАЛЫҚ БЕЗ ІСІКТЕРІНІҢ ПАЙДА БОЛУ СЕБЕПТЕРІ

Бұл сұраққа тоқталсақ, бірнеше гипотезалар бар. Соңғы жылдары зерттеушілер апоптоз механизмін, яғни ісіктің даму үрдісінің патогенезінде жасушалардың бағдарламаланған өлімін реттеу формасын зерттеуге ерекше назар аударуда. Сондықтан Fas-тәуелді апоптоз механизмі туралы түсінікке назар аудара кетсек.

Көпжасушалы ағзаның өмірі, оны құрайтын миллиондаған жасушаның әр қайсысының қалыпты қызмет атқаруына тәуелді болады. Ал әр жасушаның өмірі, бүкіл ағзаның гомеостазын тұрақты ұстауға бағытталған заңмен анықталады. Ағзаның өлімі жасуша үшін қайтымсыз, ал жеке жасушаның өлімі оған едәуір байқалып қана қоймай, сонымен қатар қажетті және өмірге маңызды үрдіс болады. Көпжасушалы ағзаның гомеостазы, жасушаның пролиферациясы, нақтылануы және элиминациясының арасындағы тепе-теңдігімен сақталып ұсталады [4,5]. Бөліну және нақтылану үрдісі кезінде көптеген бұзылыстар немесе қауіпті жасушалар пайда болады, мысалы, тимоциттердегі Т-жасушалар рецепторлары генін экспрессирлену қабілетін жоғалтқан. Мұндай жасушалар жойылуы тиіс. Жасушалы элиминацияның көлемі таң қаларлық: 95%-ға жуық тимоциттер қалқанша безінде, оның жетілуі кезінде өледі [6]. Жануарлар ағзасының өзінде қартайған жасушалар жойылады және жаңаларымен ауыстырылады. Жасушалардың эмбриогенез, метаморфоз, тіндердің эндокринді жүйеге тәуелді семуі және қартайған немесе иммундық белсенді жасушаларды жою үрдісі кезінде өлуі, жасушаның бағдарламаланған өлімі немесе апоптоз деп аталады.

Апоптоздың классикалық анықтамасы - жасушалардың өзін-өзі өлтіруі. Жасуша белгілі бір жағдайда өзінің өлім бағдарламасын қоса алатынын білдіреді, мысалы, өсу факторларының қажуы кезінде, автономды өлім болуы мүмкін. Дегенмен, өлімнің экзогенді және жасуша бетіндегі рецепторларын табу, апоптоздың кейбір жағдайларда сырттан индуциялануы мүмкіндігін көрсетеді. Сонымен, апоптоз - бұл жасушалардың физиологиялық белсенділігінің өлуі, бұл оны некроздан түбегейлі ажыратады [7,8].

Нәтижесінде, жасушаның некроздық өлімімен

жүретін қабыну реакциясы дамиды. Осындай қабыну үрдістері апоптозға тән емес. Апоптоз кезінде жасушаның негізгі құрамының, жасушы протеазасының әсерінен дамитын аутодегенерациясы жүреді. Апоптозбен жүретін, цитоплазмалы мембрананың өзгеруі, фагоцитоздаушы жасушаларды белсендендіреді. Фагоцитоз қабынудан құтылуға көмектеседі, ол апоптоздық жасушалардың азғындалуын тоқтатады.

Жасушада апоптозды жүргізетін сыртқы факторларының бірі - Fas лиганд (FasL). Fas лиганд өз Fas рецепторларымен әрекеттескенде бірнеше сағат ішінде жасушаны өлтіруге қабілетті Fas-жүйесін құрады [10,11,12]. Адамдық Fas, оны I типті мембраналық ақуызға жатқызуға мүмкіндік беретін, N-соңымен дабылды бірізділігі және молекула ортасында трансмембраналық аумағы бар 325 аминқышқылының қалдығынан тұрады.

Адамда Fas гені гаплоидты геномның бір түрі болып көрсетілген және оныншы хромосоманың ұзын иықшасында орналасқан, ал тышқандарда Fas гені 19-шы хромосомада орналасқан. Екі генде де тоғыз экзон бар.

Fas/APO-1, қазіргі уақытта CD95 деп аталатын, жасушада, оның лигандасымен (FasL) немесе Fas-қа қарсы агонистикалық моноклональді антиденелермен (MA) әрекеттескеннен кейін апоптозды қосуға қабілеті бар.

FasL көбінесе белсендендірілген лимфоциттерде және табиғи киллерлерде нақтыланады. Ол екі қалыпта кездеседі - ерімейтін немесе мембранамен байланысты FasL (mFasL) және mFasL-дан әлі бөлінбеген металлопротеиназдың көмегімен ұсақтап бөлшектейтін, еритін FasL (sFasL).

Fas-жүйенің негізі қызметі ағзаның гомеостазын тұрақты ұстап тұру. Егер жүйе дұрыс жұмыс істемесе немесе шамадан тыс белсенді болса, онда ол қауіпті зардаптарға алып келуі мүмкін [13,14].

Fas-жүйенің функциялық белсенділігін жоғалтуы гиперплазия мен лимфопрлиферация туындатуы мүмкін. Науқастарда Fas генінде гетерозиготистік мутациямен жүретін, канцерогенді емес лимфоциттер жиналады. Сонда да, осындай науқастардың

жануяларында Ходжкин лимфомасы жағдайлары кездеседі. Лимфоциттердің өмір сүру мүмкіншілігінің қалыптыдан ауытқуы, жасушаларда ісіктің дауына себеп болатын мутацияның жиналуына жол береді. Өлім факторлары мен оның рецепторларының гендерін, ісікті супрессорлардың гендеріне жатқызуы мүмкін [16].

Жасушаланың әр түрінің Fas тәуелді апоптозға тұрақтылығының себебі, Fas – жүйесі қызметінің тиімсізділігіне алып келетін Fas және FasL гендеріндегі мутациядан басқа, осы жасушаларда еритін Fas-өнімі өндірілуінің жоғарлауы болуы мүмкін. Көпшілік жағдайда ісік жасушалары, олардың өздері шыққан тіндерге тән, реттелу механизмін сақтайды [17,18]. Мысалы, репродуктивті жүйенің ісігінің жасушасындағы апоптоз жыныстық стероидтармен және гонадотропты гормондармен модульденеді. Сонымен, аналық бездегі эстрогендер эпителийдің пролиферациясына, фолликулдардың жетілуіне және түйіршікті жасушалардағы митоздық индекстің жоғарылауына мүмкіндік береді. Бір гуморальды дабылға жасушалар, олардың өздерінің физиологиялық жағдайына байланысты, әр түрлі жауап береді. Мысалы, эстрогендер циклдың басында жатыр эпителийі үшін тірі қалу факторы болып есептелінеді, бірақ аз уақытты өсумен оларды эстрогендердің әсерінен эндометрий жасушаларының бағдарламаланған өлімі күтеді [19,20].

Апоптоздың гормондық реттелуі, диэтил-этилэстрол енгізілген жыныстық жетілмеген егеуқұйрықтардан (неполовозрелых крыс) алынған преовуляциялық фолликулалардың ортасында зерттелген. Сонымен апоптозға ұшырайтын негізгі жасушалар түйіршікті жасушалар екені анықталған.

ФЫГ – ерте антральды фолликулдер үшін негізгі өмір сүру факторы болады. Бұл сатыда фолликулдердің көбісі физиологиялық жағдайларда атрезияға ұшырайды. Антральды фолликулдердің атрезияға ұшырауына себеп болатын негізгі үрдістердің бірі, жасушалардың кеңейтілген бағдарламаланған өлімі. Аналық безде гонадотропты гормондар, эстрогендер, ИФР-1, TGF- α , ИЛ-1 β өсу факторлары, преовуляциялық фолликулдердің өмір сүруіне мүмкіндік береді. Керісінше, андрогендер, ИЛ-6 апоптоздық факторлар болып табылады. Андрогендер атрезияға ұшырататын антральды фолликулдардың апоптозының индукторы, олар аналық бездің фолликуласындағы тека-жасушаларымен өндіріледі. Андрогендер фолликулалар өсетін жасушалардағы апоптозды индуциялау арқылы, эстрогендердің әсеріне кедергі жасайды. Андрогендер соматикалық және герминалды тұқымдық жасушалардың өмір сүру факторы, сонымен қатар аналық бездік фолликулалардың түйіршікті жасушаларының апоптозын туындатады.

Апоптоз жасушаны өлтіретін сыртқы факторлардың деңгейінде реттелуі мүмкін. Ерігіш Fas-антигенінің *In vitro* қосылуы, Fas-қа қарсы агонистикалық моноклоналдық антигендермен туындатқан жасушалар өлімін айтарлықтай азайтуы мүмкін. Ісікті трансформация кезінде, жасушаның апоптоз индуциясына деген сезімталдығын жоғалтуы маңызды болып саналады. Әрдайым ісікті дамытатын промоторлардың әсерін, апоптоздың ингибициясы, апоптоздық дабылдарға жасушалардың сезімталдығы

төмендейді. Олар ісікті үрдістердің дамығанын анықтайды.

Апоптоз эндометрий мен аналық бездегі кезеңдік өзгерістерге белсенді қатысады. Бағдарламаланған өлімге овуляция алдындағы фолликуланың беткей эпителийі ұшырайды [21,22,23]. Бұл ретте, апоптоз кезінде жасушаның өлімі, оны некроздан ажырататын, жасушаның өзінің, өз өліміне қатысатынын талап ететін белсенді үрдіс. Сыртқы факторлардың әсеріне тәуелді некрозға қарағанда, апоптоз жасушалардың өлімін индуциялау немесе ингибициялау мүмкіндігі бар гендік экспрессиямен байланысты. Апоптоз цитоплазманың конденсациясымен және оның көлемінің азаяуымен, сонымен қатар жасушалы органеллалардың тығыздануымен және хромосомды ДНҚ-ның жеке нуклеосомаға дейін бөлшектенуімен [24,25,26] басталады. Осының барлығы қоршаған құрылымды қабынудан және жарақаттанудан сақтануға мүмкіндік беретін, макрофагтармен немесе көрші паренхиматозды жасушалармен жойылатын, апоптоздық денелердің пайда болуымен аяқталады.

Әйел өмірінің репродуктивті кезеңі барысында дамыған аналық бездік фолликулалардың 99% жуығы апоптозға ұшырайды. Аналық бездік фолликулалардың атрезиясы кезінде дөңді қабат жасушаларының бағдарламаланған өлімі болады дегенді растайтын мәліметтер бар Fas-антиген аналық без жасушаларына анықталған, бірақ оның қызмет атқаратыны не атқармайтыны белгісіз.

Тышқанның аналық безінің фолликуласынан, оған хорионды гонадотропинді енгізгеннен кейін алынған түйіршікті жасушалар, Fas-қа қарсы моноклондық антиденелермен басталатын, Fas-арқылы берілетін цитоуытты тұрақты болды. g-интерферон, циклогексимид және TNF-мен моноклонды антиденелердің комбинациясы МА-мен индуцияланатын жасушаның биологиялық жауабын өзгертеді. Fas-қа қарсы моноклондық антиденелермен басталатын Fas арқылы білінетін апоптоз, ортаға интерферон мен TNF-і қосу арқылы, аналық бездің түйіршікті жасушаларында жетіледі. Бұл цитокиндер түйіршікті жасушадағы Fas-антигенінің экспрессиясын жоғарылатуы мүмкін. Осы жасушалар Fas-тәуелді апоптозды басатын, ақуыз бөлуі мүмкін деп болжайды [27,28,29].

Аналық бездің сары денесінде және беткей эпителиймен байытылған орталарда Fas-тәуелді апоптозды зерттегенде, Fas-қа және интерферонға қарсы моноклондық антиденелердің комбинациясы жасушалардың, оларға тән морфологиялық белгілері бар бағдарламаланған өліміне алып келетінін анықтаған.

Сары денелі орта құрамында арқаулы және эндотелийлік жасушалар, фибробласттар және аналық бездің беткей эпителийінің жасушалары болған.

Апоптозға овуляциялық фолликулалардың тека-жасушалары ұшырайтыны анықталған

Жыныстық жетілмеген егеуқұйрықтардың аналық безінен алынған тека-жасушалы орта, Fas-қа қарсы агонистік моноклондық антиденелермен өңделген. Сонымен апоптозға тән морфологиялық өзгерістер және апоптоздық денелер анықталды. Апоптоздың биохимиялық куәгері, тека-жасушалардың экстрактысында церамидтерді түзейтін, сфингомиелиназдың

анықталуы болып табылады. Соңғысы да апоптоздың индукторы. Сонымен қатар, аналық бездік фолликулалардың тека-жасушаларында Fas-антигеннің FasL-мен қарым-қатынасы кезінде, жасушаның бағдарламаланған өліміне алып келетін, сфингомиелин-церамидті дабылды жолы белсенденеді және іске қосылады [30].

Аналық бездің фолликуласындағы апоптозды зерттеу бойынша, тәжірибелік модельдерге жүргізілген зерттеулерде көптеген ақпараттар бар, ал адамның аналық бездік фолликуласындағы жасушалардың бағдарламаланған өлімі туралы ақпарат өте аз. Климакс алдындағы жастағы әйелдердің аналық бездік фолликулалары мен сары денесіне зерттеу жүргізілді. Сонымен фолликулалардың қызметтік дәрежесін бағалады: фолликулалардың өлшемдерін, эстрогендер мен андрогендердің құрамын және олардың өзара қатынасын ескерді. Алынған ақпараттардан, қалыпты аналық бездегі ерте антральдық фолликулалардың және 10,0 мм-ден кіші фолликулалардың түйіршікті қаптарының жасушалары апоптозға ұшырайтынын көруге болады. Сонымен қатар, фолликуладағы антральдық қуыстың қалыптасу сатысында да түйіршікті қаптардың жасушаларының бағдарламаланған өлімі болады. Апоптоз аналық бездің сары денесінің кері дамуына қатысады. Әр овуляциялық айналымда тек бір доминантты фолликула пісіп жетіледі, ал басқалары болса жасушаның бағдарламаланған өлімі арқылы атрезияға ұшырайды. Алдыңғы айналымда қалыптасқан сары дене, апоптоз механизмінің бірі лютеализге ұшырайды [31,32].

Аналық бездің поликистозды синдромы бедеулікпен және аналық бездегі көптеген ұсақ антральдық фолликулаларымен сипатталатын, әйелдердің кең тараған эндокриндік ақауы. Келесі патологияда овуляция алдылық фолликулалардың болмауы, ФЫГ секрециясының төмендеуімен және андрогендердің көп өндірілуімен түсіндіріледі. Осы синдром кезінде кейбір өсу факторларының гиперэкспрессиясы, мысалы, TGF-а, апоптоздың ингибициялануына алып келетін

антиапоптоздық фактор. Аналық бездің поликистозды синдромының патогенезін қазіргі зерттеулерде p53, Bax, Bcl-2 және Fas-жүйесі нәруыздарының рөлін зерттеумен байланыстырады.

Аналық бездің қатерлі ісіктерінің 90%-ғы жуығы аналық бездің беткей эпителийінің (OSE) ісіктік трансформацияның нәтижесі. OSE-нің малигнизациялануға қабілеттілігі жоғары, осы жасушалардың әр овуляциялық айналымы барысында интенсивті пролиферациясымен байланысты. Беткей эпителий жасушалардың айқын пролиферациясы OSE-те, қатерлі ісікке алып келетін мутацияның даму мүмкіншілігін жоғарлатады. Аналық бездің қатерлі ісігінің көптеген жасушалы жолақтарының Fas-тәуелді апоптозға тұрақтылығы зерттелген. Ісік жасушаларының жолақтарында Fas-тәуелді цитоуыттылыққа тұрақты да, сонымен қатар сезімтал да болатын IFN γ , Fas-қа қарсы агонистикалық МА-мен туындататын Fas-арқылы білдіретін апоптоздың тиімділігін жоғарлатады. Бірақ кейбір ісік жасушаларының жолақтары IFN-нің қатысуымен Fas-тәуелді апоптозға тұрақты болып қалды. Сонымен бірге, T.Jussila et al. алып тасталған аналық без ісіктерінің апоптозын зерттеу барысында, апоптоздық индекс пен және аналық бездің қатерлі ісігінің дамуы бойынша дәстүрлі қауіп қатер факторлары арасындағы корреляцияны тапқан жоқ [33,34,35].

Бүгінгі күнде ғылыми әдебиеттерде, колоректальді қатерлі ісікте, сүт безінің, аналық бездің қатерлі ісіктерінде және тері меланомасында Fas-арқылы білінегін апоптоздың диагностикалық және болжамдық рөлі зерттелген [36,37]. Ісікке қарсы арнайы емдеу әдістерінің фондында маркер деңгейінің жоғарлағаны, жүргізілген емнің тиімсіздігі және онкологиялық аурудың өршуі ғылыми негізделген. Сонымен аналық без ісігінің дамуы кезінде апоптоз рөлін қарастыру - өзекті ғылыми зерттеу. Бүгінгі күнде анабездің шекаралық және қатерлі ісіктерінің салыстырмалы диагностикасында Fas-антиген деңгейінің маңыздылығы туралы сұрақ шешілуде.

ӘДЕБИЕТ

1. Козаченко В.П. (ред.) Клиникалық онкогинекология // М.- Медицина.-2005.-373 б.
2. Мустафина Б.К. Астана қаласы әйел ағзасының қатерлі жаңа түзілістері бойынша эпидемиологиясы // Астана медициналық журналы.- 2012.-№3(71).- Б.54
3. Козгамбаева Л.Т., Оразбеков Б.С., Алибекова Б.С., Нугманова А.Т., Сүйеншбаева Г.Т. Аналық без обырының алдын алу жолдарының жаңаруы // Астана медициналық журналы.-2012.-№3(71).-Б. 65
4. Новикова Е.Г., Баталова Г.Ю., Андреева Ю.Ю. Аналық бездің шекаралық ісіктерінің рецидивтері // Ресей онкологиялық журнал.-2005.-№1.-Б.24-29.
5. Паниченко И.В., Богатырев В.Н. және қосымша авторлар. Аналық без обырымен ауыратын науқастардың биологиялық болжау факторлары // Сібір онкологиялық журналы.-2003.-№1.-Б.18-20.
6. Акуленко Л.В. Әйел жыныс репродуктивті жүйесінің обырының генетикалық аспектері // «Клиникалық онкогинекология» кітабы (В.П. Козаченко ред.)-М.-Медицина.-2005.- Б.18-29.
7. Сергеева Н.С. Серологиялық онкомаркерлер және онкологиядағы жаңа сфералар // «Человек и лекарство» XIII Россей ұлттық конгресі.-М.-2007.-Б.279.
8. Новик А.А., Камилова Т.А., Цыган В.Н. Канцерогенездің молекулярлы биологиясына кіріспе (Ю.Л. Шевченко ред. бойынша.) // М.- «ГЕОТАР-МЕД» баспа үйі, 2004.-222 б.
9. Полушкина И.Н., Степанова Е.В., Дбар Ж.Н. Аналық без обырында апоптозды және пролиферациямен и ангиогенезді мінездемейтін молекулярлы-биологиялық маркерлер // Н.Н.Блохина атындағы РОНЦ Жаршысы.-2004. -№4.- Б.60-64.

10. Suda T., Nagata S. Purification and Characterization of the Fas-ligand that Induces Apoptosis // J. Exp. Med. – 1994. – Vol.179. – P. 873-877.
11. Sluysen M. (Ed.). Application of apoptosis to cancer treatment // Springer, Dordrecht, Netherlands.-2005.-370p.
12. Белушкина Н.Н., Белецкий И.П. Жасушалардың өліміндегі молекулалық-медициналық аспектер // «Введение в молекулярную медицину» кітабы-М.-Медицина.-2004.- Б.414-445.
13. Чеснокова А.В., Высоцкий М.М, және қосымша авторлар. Аналық бездің ісіктері бар науқастардағы лептин мен sFas көрсеткіштері және олардың негізгі клиникалық морфологиялық көріністері // Клиникалық зертханалық диагностика.-2004.-№9.-Б.12.
14. Аббасова С.Г., Обушева М.Н. және қосымша авторлар. Аналық без ісіктері бар науқастарының қан сары суы // Тәжірибелік биология мен медицина бюллетені.-2007.-т.43, №5.-Б.563-565.
15. Гладилін Г.П., Питерская Е.А. аналық бездің эпителиалды ісіктерінің цитологиялық экспресс - әдісі // Білім замануи жетістіктері– 2008. –№5.-Б.88-90.
16. Сағенова Ж.К. Аналық без ісіктері бар науқастардағы лептин және эндотелий өсу факторларының болжауы. // Дис.мед.ғылым. канд.-Астана.-2007.
17. Debatin K.M., Fulda S. (Eds.). Apoptosis and cancer therapy: from cutting-edge science to novel therapeutic concepts, 2 vols, WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany. -2006.-1129P.
18. Фильченков А.А. Application of apoptosis to cancer treatment (Sluysen M., ed.) // Биохимия.- 2007.- том 72, шығ.. 5.- Б. 714-716.
19. Ян Ф., Киан М., Янг Ф. Апоптоз алды ақуыз *Xenopus laevis*: клондау және экспрессиялау, тазалау және поликлональдық антиденелер шығару // Биохимия.- 2007.- Т.72, шығ.6.- Б. 812-820.
20. Обушева М.Н., Кушлинский Н.Е., Аббасова С.Г., Никогосян С.О., Костанян И.А., Липкин В.М. Аналық без ісіктері бар науқастардың қанындағы сары суындағы Fas-антигенді клиникалық зерттеуі // «Человек и лекарство» VI Ресей ұлттық конгрессінің мәлімдеме тезистері. - Москва, 1999. – Б.186.
21. Высоцкий М.М., Обушева М.Н. және қосымша авторлар. Аналық бездің серозды аденокарциномасы бар науқастардың ерітілген Fas-антигені // Ресей ғылыми –практикалық конференциясының материалдарынан. - Томск, 2004.-Б.160-161.
22. Швецова Г.Н., Кушлинский Н.Е., Нечушкин М.И. Сүт без обыры бар науқастардың қан сарысуындағы ерітілген Fas-антигенін клиникалық зерттеуі. // Ғылыми еңбектер тезисінің жиынтығы.- Челябинск. 2002.- Б.25-27.
23. Сандыбаев М.Н., Казанцева И.А. және қосымша авторлар. Қалқанша без обырындағы ерітілген Fas-антиген // «Национальные дни лабораторной медицины России-2005» конференция материалдары - Москва. - 2005.- №9.- Б.23-24.
24. Бритвин Т.А., Сивцова М.А. Бүйрек үсті без қабықшасының обырымен ауыратын науқастарының қан сары суындағы ерітілген Fas-антиген (sFas) және интерлейкин-6 // “Современные аспекты хирургической эндокринологии” Халықаралық қатысуымен XIII Ресей хирургиялық эндокринология симпозиумы материалдары. – Рязань. - 2005. – Б.65-68.
25. Синельникова Т.И. Эпителиалды анабез ісіктерінің клиникалық иммунологиялық және гистохимиялық мінездемесі // Дисс...мед.ғыл.канд.-М.-2004.
26. Аббасова С.Г., Обушева М.Н., Никогосян С.О.және қосымша авторлар. Аналық без ісіктері бар науқастардың қан сарысуындағы sFas // Тәжірибелік биология мен медицина бюллетені.-2007.-т.43,№5. Б.563-565.
27. Kairbayev M., Baisheva S., Kairbayeva M. Influence of immunologic status on treatment results in ovarian cancer patients //Abstract CD “16th International meeting of the European society of gynaecological oncology (ESGO)”, Belgrade, Serbia, October 11-14, 2009. – Belgrade, 2009. – P.200.35.
28. Фильченков А.А. Кітапқа рецензия « Application of apoptosis to cancer treatment» (Sluysen M., ed) // Биохимия.- 2007.- том 72, шығ. 5.- Б. 714-716.
29. Кудрявцев Д.В., Двинских Н.Ю., Кудрявцева Г.Т. Ісік жасушасы Fas-рецепторы арқылы (Fas) и Fas-лиганда (FasL) локализацияланаған тері меланомасымен ауыратын науқастың аралас және жүйелі емінің нәтижесі // V БҰҰ онкологтарының және радиологтарының създінің материалдары. – Ташкент, 2008. – Б58.
30. Тер-Погосян З.Р., Гаспарян М.Г., Айрапетян Л.Г. P⁵³ дәрежесінің өзгеруі және sCD95 (APO1/Fas) бар полихимия терапиясы процесіндегі катерлі ісігі бар науқастар // V БҰҰ онкологтарының және радиологтарының създінің материалдары. – Ташкент, 2008. – Б.64.
31. Егорова И.В., Максимов С.А. Красноярск өңіріндегі репродуктивті жүйесіндегі онкологиялық мәселесі //V БҰҰ онкологтарының және радиологтардың създі. – Ташкент, 2008. – Б.15.
32. Сандыбаев М.Н., Казанцева И.А. және қосымша авторлар. Қалқанша безі ауруындағы ерітін Fas-антиген // «Ресей-2005 зертханалық медицинаның ұлттық күндері» конференция материалынан. Клиникалық зертханалық зерттеу. - Москва. - 2005.-№9.- Б.23-24.
33. Серебренникова К.Г., Кузнецова Е.П. Аналық бездің ісікше өспелерінің және катерсіз ісіктерінің этиологиясымен патогенезінің замануи көзқарасы // Саратов ғылыми-медициналық журнал. -2010. Т. 6.- № 3.- Б. 552–558.
34. Касимова А.К. ЕрітінFas – антиген анабез ісігі бар науқастарда және оның клиникалық маңызы // дисс.мед. ғыл. канд.- Астана 2008.
35. Кусаинов Г.Х. Колоректалды обыр науқастардың радикалды хирургиялық емінен кейінгі эндотелийдің өсу факторымен ерітілген Fas-антигеннің (sFas) клиникалық маңызы// дисс.мед.ғыл.канд. – Астана. – 2005.
36. Касимова А.К., Тулеуов А.Е., Досаханов А.Х. Қалыпты жағдай және патологиядағы апоптозға түсінік // Қазақстанның клиникалық медицинасы журналы.-2007.-№3.-Б94-97.