

© КОЗЛОВА Л. С., ФРАНЦИЯНЦ Е. М., КОМАРОВА Е. Ф., РОЗЕНКО Л. Я.

УДК 616.327.2-006.6:612.018

БАЛАНС ОСТРОФАЗНЫХ БЕЛКОВ В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ НОСОГЛОТКИ

Л. С. Козлова, Е. М. Франциянц, Е. Ф. Комарова, Л. Я. Розенко
ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт
Министерства здравоохранения РФ, директор – д. м. н., проф. О. И. Кит.

Цель исследования. Изучение острофазных белков – сериновых протеиназ и серпинов – при раке носоглотки.

Материалы и методы. Исследована плазма крови 97 больных. Использованы кинетические и спектрофотометрические методы.

Результаты. Установлена патологическая активация кининовой системы, а также нарушение баланса взаимодействия протеиназ и ингибиторов.

Заключение. Гиперпродукция свободных кининов способствовала нарушению стабильности стенок сосудов микроциркуляторного русла и активации провоспалительных факторов. Предполагается, что это является одной из причин развития процессов злокачественной пролиферации и миграции клеток при раке носоглотки.

Ключевые слова: рак носоглотки, протеиназо-ингибиторное равновесие, кининовая система.

BALANCE OF ACUTE-PHASE PROTEINS IN THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS NASOPHARYNGEAL CARCINOMA

L. S. Kozlova, E. M. Frantziyantz, E. F. Komarova, L. Y. Rosenko
Rostov Research Oncologic Institute

The purpose of the study. To study of acute-phase proteins – serine proteases and serpins – at the cancer of the nasopharynx.

Materials and methods. Blood plasma was investigated in 97 patients. Were used kinetic and spectrophotometric methods.

Results. Was established pathological activation of the kinin system, as well as imbalance in the interaction of proteinases and inhibitors.

Conclusion. Hyperproduction of free kinins contributed to destabilization microvascular walls and activation of proinflammatory factors. It is assumed that this is one of the reasons for the development of processes of malignant proliferation and migration the cells at cancer of the nasopharynx.

Key words: nasopharyngeal cancer, proteinase inhibitory balance, kinin system.

Введение

В развитии неоплазмы принимают участие множество гидролитических ферментов [8,12,15]. В этом процессе важную роль играют наиболее распространенные в организме сериновые протеиназы трипсинового типа, имеющие, в основном, широкую субстратную специфичность и в большинстве своём являющиеся белками острой фазы воспаления. Калликреин-кининовая система (ККС) обеспечивает быструю универсальную адаптивную реакцию, поскольку содержит острофазные белки, ответственна за жидкое состояние крови, проницаемость гистогематических барьеров [10]. Основными регуляторами активности трипсиноподобных протеиназ являются α -2-макроглобулин (α -2М) и α -1-протеиназный ингибитор (α -1ПИ), также относящиеся к группе острофазных белков. Ингибитор α -2М способен связывать практически все известные протеиназы, а α -1ПИ обеспечивает 90% антипротеолитической активности плазмы крови, им придаётся большое значение в развитии противодействия организма злокачественной агрессии [1,6,10].

Целью настоящего исследования являлось изучение активности группы белков острой фазы воспаления – протеиназ трипсинового типа серинового ряда, показателей ККС и важнейших серпинов в плазме крови больных раком носоглотки.

Материалы и методы

Исследована плазма крови 97 больных (65 мужчин, 32 женщины, 43-62 лет) раком носоглотки ($T_{1-4}N_{0-3}M_0$), поступивших в отделение лучевой терапии ФГБУ «РНИОИ» Министерства

здравоохранения РФ. Забор крови производился из локтевой вены в пробирку с 3,8% цитратом натрия в соотношении 9:1 для получения цитратной плазмы крови. Цитратную кровь центрифугировали, получали цитратную плазму и сразу использовали её для определения компонентов калликреин-кининовой системы (ККС): активности калликреина (К), содержания прекаликреина (ПК), активности кининразрушающего фермента – карбокси-пептидазы N (КОП), а также суммарной активности трипсиноподобных протеиназ (САТП), активности трипсиновых протеиназ без учета калликреина (АТП) [7]. Кроме того, исследовалась активность универсальных ингибиторов протеолиза альфа-1-протеиназного ингибитора и альфа-2-макроглобулина [5]. Результаты сравнивали с данными, полученными при изучении плазмы крови 28 практически здоровых доноров, по возрастнополовым характеристикам сравнимых с группой больных раком носоглотки. Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica v. 6,0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с использованием t-критерия Стьюдента [2].

Результаты и обсуждение

Протеолиз – особая форма биологического контроля, наряду с ингибиторной емкостью биологического материала. Динамическое равновесие в системе «протеиназа – ингибитор» лежит в основе стабильности гомеостаза. Исследование плазмы крови больных раком носоглотки показало значительные изменения всех

изучаемых показателей по отношению к норме, определённой в плазме крови практически здоровых доноров (табл. 1). У пациентов установлена активация ККС крови, которая выражалась в повышении активности калликреина в 2 раза, снижении содержания прекалликреина на 77,6%, резком снижении активности КОП – в 2,3 раза. У всех больных в плазме крови была повышена активность трипсиноподобных протеиназ: САТП – на 67,7%, АТП – на 70,3%. При этом активность α -2M была резко снижена в 3,8 раза, тогда как активность α -1ПИ, напротив, повышена на 33,8%.

Известно, что при злокачественных новообразованиях, несмотря на увеличение концентрации α -1ПИ, уменьшается его функционально активная фракция, это связано с деструкцией его опухолевыми протеиназами, а также с секрецией дефектного α -1ПИ опухолевыми клетками [6, 12]. Учитывая это, можно полагать, что повышение α -1ПИ в плазме крови больных раком носоглотки объединяло активность ингибиторов как хозяина, так и неоплазмы. Что касается α -2M, то уменьшение его активности в плазме крови при раке носоглотки связано, вероятно, с тем, что выделяемый злокачественной опухолью ингибитор [1] не определялся в плазме крови использованным методом, а синтез эндогенного α -2M *de novo* мог быть угнетён токсичностью растущей злокачественной опухоли.

Таким образом, при неопластическом процессе происходит блокирование или извращение активности эндогенных ферментов-гидролаз, осуществляющих гибель опухолевых клеток, ингибиторами, секретируемыми самими клетками. С другой стороны, сообщается, что секретируя и ферменты, и их ингибиторы, опухолевые клетки защищаются от атак клетками иммунной системы, это сокращает жизнеспособность ферментов и ослабляет индукцию апоптоза [1].

Наши результаты согласуются с данными об изменении состояния ККС, трипсиноподобных протеиназ и ингибиторов, общей активации протеолиза тканей и биологических жидкостей при онкологической патологии, полученными ранее [8, 9, 12, 15]. При различных локализациях злокачественного новообразования отклонения от нормы изучаемых показателей плазмы крови были однонаправленными, имели место различия лишь в амплитуде изменений показателей и коэффициентов взаимосвязи компонентов указанных систем [4, 9].

Рост злокачественной опухоли обычно сопровождается образованием некротических участков, которые распространяются с ткани на сосудистую стенку [14], это могло находить своё отражение в состоянии протеолитических систем крови и подтверждалось зарегистрированной нами повышенной активностью трипсиноподобных протеиназ (табл. 1). Основной эффект нейтральных протеиназ (в том числе трипсинового типа) состоит в деструкции волокон базальной мембраны сосудов и участии в повышении сосудистой проницаемости [13]. Трипсин обладает особыми качествами: при контакте с фибробластами в культуре клеток, изменяет их биологические свойства так же, как если бы они стали злокачественными: нормальные клетки ускользают от контактного торможения, выходят за пределы монослоя и усиленно пролиферируют [11]. В связи с этим, высокая активность трипсиновых протеиназ в плазме крови больных раком носоглотки (табл. 1) может свидетельствовать о продолжающемся процессе малигнизации тканей, окружающих опухолевый очаг.

Рядом исследователей сообщается, что при формировании неоплазмы в патогенезе развивающихся местных нарушений, кроме протеолитических ферментов, участвуют и биологически активные вещества, в том числе медиаторы воспаления –

Таблица 1

Состояние трипсиноподобных протеиназ, ККС и ингибиторов плазмы крови больных раком носоглотки

Исследуемый показатель	Количественные показатели здоровых доноров	Количественные показатели группы больных раком носоглотки
К, мед\мл	47,79±3,4	95,99±5,8 ¹
ПК, мед\мл	352,0±14,4	198,2±9,1 ¹
КОП, мкМ\мл	0,806±0,01	0,352±0,02 ¹
САТП, мЭЕ\мл	353,4±17,6	592,8±27,6 ¹
АТП, мЭЕ\мл	292,0±13,1	497,2±24,2 ¹
α -1ПИ, ИЕ\мл	27,81±1,0	37,22±1,7 ¹
α -2M, ИЕ\мл	4,232±0,1	1,124±0,05 ¹

Примечание: ¹ – различия достоверны по сравнению с показателями здоровых доноров ($p < 0,01$).

факторы контактной полисистемы крови и др. [8, 10, 12, 15]. В результате их активации и сочетанного действия (особенно при изменении равновесия между ними) развиваются нарушения микроциркуляции, повышается проницаемость сосудов, появляется отек тканей и развивается ацидоз [10]. Известно, что в условиях ацидоза проявляют свою активность кислые протеиназы, которые воздействуют на мембраны собственных структур, а также денатурируют α -2M и ряд регуляторных пептидов [13].

Высокая активность калликреинов, установленная в настоящем исследовании, может иметь прямое отношение к этим процессам. При исследовании плазмы крови больных раком носоглотки регистрировалась избыточная активация ККС (табл. 1), которая, выражалась в высокой активности калликреина (кроме прочего индуцирующего хемотаксис нейтрофилов и стимулирующего в них окислительные процессы) при резко сниженной активности карбоксипептидазы N. Нарушение равновесия в метаболизме ферментов в проведённых исследованиях подтверждалось изменением коэффициентов эффективности их взаимодействия «предшественник-фермент» и «фермент-фермент». Так, ПК\К был ниже нормы в 3,5 раза, а САТП\К – на 19,4% ($p < 0,01$), что свидетельствовало об истощении предшественника калликреина и увеличении долевого участия калликреина в суммарной активности трипсиновых протеиназ. Коэффициент К\КОП был увеличен в 4,6 раза по сравнению с аналогичным коэффициентом доноров, это свидетельствовало о преобладании образования свободных кининов практически без контроля карбоксипептидазой N (табл. 2). Следствием являлась гиперпродукция брадикинина (расширяющего артериолы и капилляры, повышающего проницаемость микрососудов и активирующего систему простагландинов). Появление больших количеств брадикинина в кровотоке обычно сопровождается дегрануляцией нейтрофилов и активацией протеиназ внеклеточного матрикса [10]. Это могло приводить к нарушению баланса между процессами вазоконстрикции и вазодилатации микрососудов, усиливать отёк, оказывать повреждающее действие на прилежащие ткани [10]. Основываясь на этом, активацию ККС плазмы крови при раке носоглотки считали патологической. Активаторами калликреин-кининового каскада крови являются нейтральные и кислые протеиназы из лизосом и других гранул нейтрофилов и макрофагов [10]. Сообщается, что некоторые из активированных компонентов комплемента являются индукторами высвобождения лизосомных ферментов из нейтрофилов и макрофагов [13], т.е. в данном случае можно говорить о непрерывной стимуляции образования кининов в плазме крови пациентов.

Таблица 2

Коэффициенты протеиназо-ингибиторных соотношений в плазме крови больных раком носоглотки

Коэффициенты соотношений	Коэффициенты здоровых доноров	Коэффициенты больных раком носоглотки
САТПК	7,4±0,3	6,2±0,3 ¹
ПК\К	7,4±0,4	2,1±0,1 ¹
К\КОП	59,3±4,9	274±11,9 ¹
К\α-2М	11,3±0,8	85,0±3,6 ¹
САТП\α-2М	83,5±6,8	527±22,9 ¹
АТП\α-2М	69,0±5,7	442±19,2 ¹
К\α-1ПИ	1,7±0,1	2,6±0,1 ¹
САТП\α-1ПИ	12,7±0,9	15,9±0,7 ¹
АТП\α-1ПИ	10,5±0,6	13,4±0,6 ¹

Примечание: ¹ – различия достоверны по сравнению с коэффициентами доноров ($p < 0,01$).

Известно, что ингибиторы протеиназ способны подавлять миграцию клеток как *in vitro*, так и *in vivo* [3,15], это подтверждает важную роль α-1ПИ и α-2М в развитии противодействия организма злокачественной пролиферации. Блокируя увеличение активности протеиназ, обеспечивая их взаимодействие с рецепторами, оба ингибитора являются эффективными протекторами клеток от протеолитической дегградации.

В условиях онкологической ситуации осуществление такого контроля является жизненно важным условием. При исследовании плазмы крови больных раком носоглотки зарегистрированная резко сниженная активность α-2М и статистически значимо, но умеренно повышенная активность α-1ПИ (табл. 1) изменяли протеиназо-ингибиторное равновесие крови, о чём свидетельствовали коэффициенты соотношений, подсчитанные для взаимодействия исследованных протеиназ с ингибиторами (табл. 2). Баланс трипсиноподобных ферментов с универсальным ингибитором α-2М отражают коэффициенты К\α-2М, САТП\α-2М и АТП\α-2М, которые были резко увеличены по отношению к норме в 7,5 раз, 6,3 раза и 6,4 раза соответственно. Это подтверждало преобладание протеолитических процессов при дефиците ингибитора, задачей которого является санация биологических сред организма. Коэффициенты баланса трипсиноподобных ферментов с α-1ПИ – К\α-1ПИ, САТП\α-1ПИ и АТП\α-1ПИ были повышены на 52,9%, 25,2% и 27,6% соответственно по сравнению с нормой. Иными словами, небольшого увеличения активности α-1ПИ, видимо, было недостаточно для эффективного контроля высокой активности трипсиновых протеиназ, а это являлось отражением тканевой патологии и также свидетельствовало в пользу преобладания процессов протеолитической дегградации.

Таким образом, при раке носоглотки в плазме крови пациентов установлены значимые сдвиги в функционировании изучаемых острофазных белков. Это проявлялось не только активацией протеолиза при недостаточной ингибиторной активности (табл. 1), но и разбалансировкой между кининообразующим и кининразрушающим звеньями ККС, связанной с высокой активностью калликреина и пониженной активностью карбоксипептидаз (табл. 2). Нарушение метаболизма ККС плазмы крови свидетельствовало о вовлечении её в патологический процесс, а именно в процессы повышения проницаемости гистогематических барьеров, развития отека, что могло способствовать миграции и пролиферации опухолевых клеток. Патологическая активация ККС, установленная в плазме крови больных раком носоглотки, является отражением процессов, происходящих

в ткани, и предполагает активное участие тканевых калликреинов в описанных клеточных и ферментативных взаимодействиях, направленных на пролиферацию опухолевых и миграцию эндотелиальных клеток. При малигнизации уменьшается сцепление между клетками, которые, теряя взаимную ориентацию и способность выстраивать монослой, начинают громоздиться друг на друга и безудержно размножаться. В процессах разрыхления внеклеточного матрикса участвуют сериновые протеиназы из лизосом нейтрофилов, катепсины, а также нейтральные протеиназы из макрофагов и фибробластов [3], в том числе трипсиноподобные. ККС ткани также активируется в условиях ацидоза и может вовлекаться в процессы миграции и пролиферации опухолевых клеток, поскольку содержит факторы роста, способствует повышению проницаемости мембранных структур, развитию отека [9]. В результате освобождения кининов в ткани накапливаются токсичные окислы азота, усиливающие ацидоз и блокирующие α-2М [1,10]. Очень важно свойство кининов освобождать цитокины, такие, как интерлейкин-1, фактор некроза опухоли и другие медиаторы, из которых многие, в том числе простагландины и лейкотриены, образуются в результате активации фосфолипазы А₂ кининами [10]. Однако, для реализации этих функций в комплексе защитных реакций необходим постоянный контроль кининообразования карбоксипептидазами и ограничение активности калликреина ингибиторами, чего не наблюдалось в плазме крови больных раком носоглотки.

По-видимому, наблюдаемые нами и другими авторами изменения в активности трипсиновых протеиназ, ККС и основных ингибиторов крови и ткани при онкологических заболеваниях являются частью общей реакции организма на развитие неоплазмы, поскольку картина их изменений повторяется при различных локализациях злокачественного новообразования. Нарушения равновесия и функционирования изучаемых острофазных белков при формировании опухолевого очага, вместо активации защитно-приспособительных систем, способны поддерживать их патологический баланс, прямо и косвенно способствующий дальнейшему прогрессированию злокачественного процесса в организме.

Заключение

При развитии злокачественного процесса в носоглотке нарушается протеиназо-ингибиторное равновесие плазмы крови, выражающееся в росте активности трипсиноподобных протеиназ при недостаточном антипротеолитическом контроле, что могло повлечь за собой повреждение цитоскелета форменных элементов крови и сосудистого эндотелия, повышение сосудистой проницаемости, развитие отёка, миграцию клеток, способствующие процессам злокачественной пролиферации.

Активация ККС крови при раке носоглотки, выраженная в резком увеличении калликреина, истощении его предшественника и снижении активности карбоксипептидазы N, приводит к гиперпродукции свободных кининов, нарушающие стабильность стенок сосудов микроциркуляторного русла, стимулирующие провоспалительные факторы и опосредованно поддерживающих течение злокачественного процесса в организме.

Литература

1. Зорин Н.А., Зорина В.Н., Зорина Р.М. Роль альфа-2-макроглобулина при онкологических заболеваниях // Вопросы онкологии. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 515-519.
2. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. – М., 1990. – 127 с.

3. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Межклеточное взаимодействие в васкуляризации и прогрессии опухолей // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. – 2004. – Вып. 2. – С. 48-52.

4. Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Непомнящая Е.М., Комарова Е.Ф. Кининовая и фибринолитическая системы крови крыс в динамике формирования перевитой опухоли C-45 // Известия вузов. – Северо-Кавказский регион. – Естественные науки. – 2010. – № 3. – С. 78-80.

5. Нартикова В.Ф., Пасхина Т.С. Унифицированный метод определения активности альфа-1-антитрипсина и альфа-2-макробулина в сыворотке (плазме) крови человека // Вопросы медицинской химии. – 1979. – Т. 25, Вып. 4. – С. 494-500.

6. Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы) // Биохимия. – 1994. – Т. 59, Вып. 3. – С. 340-352.

7. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // Вопросы медицинской химии. – 1974. – Т. 20, Вып. 6. – С. 660-663.

8. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли при различных локализациях рака // Вестник Южного научного центра. – 2008. – Т. 4, № 2. – С. 93-98.

9. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Логвиненко А.А., Кошелева О.Н., Горбунова Т.А. Состояние кининовой и фибринолитической систем перифокальной зоны злокачественных глиом головного мозга // Рецидивная болезнь в плане оценки прогноза и выбора адекватного лечения: сб. статей / Под ред. Ю.С.Сидоренко. – М., 2010. – С. 564-572.

10. Яровая Г.А. Калликреин – кининовая система: новые факты и концепции (обзор) [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm.

11. Burger M.M. Proteolytic enzymes initiating cell division and escape from contact inhibition of growth // Nature. – 1970. – Vol. 227. – P. 170-171.

12. Chekhun V.F., Kvotonyuk O.V., Todor I.N., Kulik G.I. Total proteolytic activity and levels of the main proteinases inhibitors in blood plasma of mice bearing Lewis lung carcinoma upon development of resistance to cisplatin // Exp. Oncol. – 2005. – Vol. 4. – P. 286-289.

13. Dean R.T. Cellular degradative processes. – Research Scientist, Clinical Research Centre, Harrow. – London, Chapman and Hall. – A Halsted Press Book, John Wiley & Sons. – New York, 1981. – 120 p.

14. Enam S.A., Rock J.P., Rosenblum M.L. Malignant glioma // Neurooncology. The Essentials. – New York, 2000. – Ch. 31. – P. 309-318.

15. Wolf Katarina, Wu Yi I., Liu Yueying, Geiger Jörg, Tam Eric, Overall Christopher, Stack M. Sharon, Friedl Peter. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion // Nature Cell Biol. – 2007. – Vol. 8. – P. 893-904.

References

1. Zorin N.A., Zorina V.N., Zorina R.M. The role of alpha-2-macroglobulin in oncology // Problems of Oncology. – 2004. – Vol. 50, № 5. – P. 515-519.

2. Ivanov Yu.I., Pogorelyuk O.N. Statistical analysis of the results of biomedical research program on calculators. – M., 1990. – P. 127.

3. Kapustina I.N., Sidorova I.S. Intercellular communication in the vascularization and tumor progression // Problems of biological medical and pharmaceutical chemistry. – 2004. – Issue 2. – P. 48-52.

4. Kozlova L.S., Frantsiyants E.M., Nepomnyashchaya E.M., Komarova E. F. Kinin and fibrinolytic blood systems of rats in dynamics

of forming tumor C-45 // Materials of the universities. – The North Caucasus region. – Natural sciences. – 2010, № 3. – P. 78-80.

5. Nartikova V.F., Pashkina T.S. The unified method of determining the activity of alpha-1-antitrypsin and alpha-2-macroglobulin in serum (plasma) of human blood // Problems of Medical Chemistry. – 1979. – Vol. 25, Iss. 4. – P. 494-500.

6. Ogloblina O.G. Arefieva T.I. Role of proteolytic enzymes and their inhibitors in the invasion of malignant tumors (review) // Biochemistry. – 1994. – Vol. 59, Iss. 3. – P. 340-352.

7. Pashkina T.S., Krinskaya A.V. Simple method for determining kallikreinogen and kallikrein in serum (plasma) of human blood in norm and in some pathological conditions // Problems of Medical. – 1974. – Vol. 20, Iss. 6. – P. 660-663.

8. Sidorenko Yu.S., Musienko N.V., Frantsiyants E.M. Some indicators of the activity of the proteolytic system in malignant tumor tissue at different locations of cancer // Bulletin of the Southern Scientific. – 2008. – Vol. 4, № 2. – P. 93-98.

9. Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Logvinenko A.A., Kosheleva O. N., Gorbunova T. A. The condition of kinin and fibrinolytic systems of perifocal zone of malignant gliomas of the brain // Recurrent disease in assessing of prognosis and selecting of the treatment: Collection of Articles / Ed. Yu.S. – M., 2010. – P. 564-572.

10. Yarovay G.A. Kallikrein - kinin system: new facts and concepts (review) [Electronic resource]. Access mode: http://www.informnauka.ru/rus/2008/2008-06-06-8-163_r.htm.

11. Burger M.M. Proteolytic enzymes initiating cell division and escape from contact inhibition of growth // Nature. – 1970. – Vol. 227. – P. 170-171.

12. Chekhun V.F., Kvotonyuk O.V., Todor I.N., Kulik G.I. Total proteolytic activity and levels of the main proteinases inhibitors in blood plasma of mice bearing Lewis lung carcinoma upon development of resistance to cisplatin // Exp. Oncol. – 2005. – Vol. 4. – P. 286-289.

13. Dean R.T. Cellular degradative processes. – Research Scientist, Clinical Research Centre, Harrow. – London, Chapman and Hall. – A Halsted Press Book, John Wiley & Sons. – New York, 1981, 120 p.

14. Enam S.A., Rock J.P., Rosenblum M.L. Malignant glioma // Neurooncology. The Essentials. – New York, 2000. – Ch. 31. – P. 309-318.

15. Wolf Katarina, Wu Yi I., Liu Yueying, Geiger Jörg, Tam Eric, Overall Christopher, Stack M. Sharon, Friedl Peter. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion // Nature Cell Biol. – 2007. – Vol. 8. – P. 893-904.

Сведения об авторах

Козлова Лариса Степановна – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник гормональной лаборатории, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; тел. 8(632) 3003036; e-mail: super.gortom@ya.ru.

Франциянц Елена Михайловна – доктор биологических наук, профессор, руководитель гормональной лаборатории, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; тел. 8(632) 3003036; e-mail: super.gortom@ya.ru.

Комарова Екатерина Фёдоровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник гормональной лаборатории, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; тел. 8(632) 3003036; e-mail: super.gortom@ya.ru.

Розенко Людмила Яковлевна – доктор медицинских наук, профессор радиологического отделения, ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Министерства здравоохранения РФ.

Адрес: 344037, Ростов-на-Дону, 14 линия, 63; тел. 8(632) 3003036; e-mail: super.gortom@ya.ru.