

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 61.616-006.6-091
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-2-217-222>

Поступило в редакцию 31.03.2022
Received 31.03.2022

М. А. Корнеева, И. А. Семёник, С. Н. Рябцева

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ МАРКЕРОВ ЭЛАСТОГЕНЕЗА В ТКАНИ ИНВАЗИВНОГО ПРОТОКОВОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО И ПОСЛЕ КУРСОВ ХИМИОТЕРАПИИ

(Представлено членом-корреспондентом С. В. Губкиным)

Аннотация. Целью исследования было изучить изменения компонентов эластического каркаса и особенности экспрессии эластин-связывающего белка-1, лизилоксидазы-1 и тетраспанина CD151 в ткани инвазивного протокового рака молочной железы до и после курсов химиотерапии. Исследование выполнено на архивном гистологическом материале от 34 пациентов с подтвержденным морфологическим диагнозом «инфильтрирующая протоковая карцинома молочной железы». Было сформировано две группы: первой группе пациентов выполнялась резекция опухоли до назначения химиотерапии, второй группе хирургическое удаление опухоли осуществлялось после проведения неoadъювантной химиотерапии. У пациентов без химиотерапии частота выраженных скоплений эластических волокон вокруг протоков была достоверно выше (61,1 %), чем у пациентов, получавших неoadъювантную химиотерапию (25 %). После проведения химиотерапии изменяется характер экспрессии эластин-связывающего белка-1: на долю пациентов с выраженной экспрессией данного белка приходится 62,5 % наблюдений, против 16,8 % случаев у пациентов без химиотерапии. При этом у первых преобладает сочетанная цитоплазматическая и/или мембранная экспрессия данного маркера опухолевыми клетками, а у вторых около 55 % приходится на диффузную равномерную цитоплазматическую экспрессию.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, эластические волокна, эластин-связывающий белок

Для цитирования. Корнеева, М. А. Особенности экспрессии маркеров эластогенеза в ткани инвазивного протокового рака молочной железы до и после курсов химиотерапии / М. А. Корнеева, И. А. Семёник, С. Н. Рябцева // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2022. – Т. 66, № 2. – С. 217–222. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-2-217-222>

Marina A. Korneeva, Irina A. Siamionik, Svetlana N. Rjabceva

Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

EXPRESSION FEATURES OF THE ELASTOGENESIS MARKERS IN THE INVASIVE DUCTAL BREAST CANCER TISSUE BEFORE AND AFTER CHEMOTHERAPY

(Communicated by Corresponding Member Sergey V. Goubkin)

Abstract. The aim of the study is to analyze the changes in the elastic fibers and the expression features of elastin-binding protein-1, lysyl oxidase-1, and tetraspanin CD151 in the invasive ductal breast cancer tissues before and after chemotherapy courses. The study included 34 patients with invasive ductal breast cancer. The patients were divided into two groups: the first group had surgical resection of the tumor before chemotherapy, and the second group had surgical resection of the residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. The frequency of elastic fibers accumulations around the ducts in patients without chemotherapy was significantly higher (61.1 %) than that in patients after neoadjuvant chemotherapy (25.0 %). After chemotherapy, the expression of elastin-binding protein-1 changed: the proportion of patients with a strong expression of this protein in tumor cells after chemotherapy increased (62.5 %) in comparison to patients without chemotherapy (16.8 %). The combined cytoplasmic and/or membrane expression of elastin-binding protein-1 in the tumor cells predominated in the second group compared with diffuse cytoplasmic expression (55.0 %) in tumor cells of patients of the first group.

Keywords: breast cancer, chemotherapy, elastic fibers, elastin-binding protein

For citation. Korneeva M. A., Siamionik I. A., Rjabceva S. N. Expression features of the elastogenesis markers in the invasive ductal breast cancer tissue before and after chemotherapy. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2022, vol. 66, no. 2, pp. 217–222 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2022-66-2-217-222>

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности женского населения [1]. Основной причиной летального исхода у таких пациентов является метастазирование первичной опухоли. Установлено, что стромальные клетки и внеклеточный матрикс создают «благоприятные условия» для роста, инвазии и метастазирования опухоли [2]. Основным компонентом внеклеточного матрикса являются коллагеновые волокна [3]. Было показано, что увеличение количества коллагеновых волокон I типа может способствовать образованию, инвазии и метастазированию РМЖ [4; 5]. Мало информации относительно роли эластического компонента внеклеточного матрикса стромы опухоли в онкогенезе. Современные литературные данные свидетельствуют о способности раковых клеток синтезировать эластин и экспрессировать белки, участвующие в формировании эластических волокон, а именно лизилоксидазу, эластин-связывающий белок, тетраспанины, что объясняет частое появление эластических волокон в опухоли [6]. Поскольку эластические волокна могут быть значительным резервуаром ангиостатических молекул, эти данные предполагают важную роль взаимодействия раковых клеток с эластином при прогрессировании опухолевого процесса и развитии химиорезистентности.

Цель исследования – изучить изменения компонентов эластического каркаса и особенности экспрессии эластин-связывающего белка-1 (ЭСБ-1), лизилоксидазы-1 (ЛО-1) и тетраспанина CD151 в ткани инвазивного протокового рака молочной железы до и после курсов химиотерапии.

Материалы и методы исследования. Исследование выполнено на архивном гистологическом материале – парафиновые блоки с опухолью молочной железы, полученные от 34 пациентов с подтвержденным морфологическим диагнозом «инфильтрирующая протоковая карцинома молочной железы». Было сформировано две группы исследования. В первую группу вошли пациенты с инвазивным протоковым РМЖ, которым выполнена резекция опухоли до назначения химиотерапии ($n = 18$). Во вторую группу включены пациенты с инвазивным протоковым РМЖ, проходившие неoadьювантную химиотерапию до хирургического лечения ($n = 16$).

Для выявления и оценки характера распределения эластических волокон в ткани РМЖ, гистологические срезы окрашивались пентахромной окраской по Мовату–Расселу. Исследование микропрепаратов и изготовление микрофотографий проводили с помощью светового микроскопа OptecBK 5000 с цифровой камерой (Optec, Китай). Степень выраженности эластических образований оценивалась полуколичественным способом: «0» – отсутствие эластических волокон или единичные разрозненные волокна, «1+» – слабо выраженные образования (на малом увеличении микроскопа ($\times 40$) не прослеживаются, на большом увеличении ($\times 200$, $\times 400$) представлены тонкими обособленными эластическими волокнами), «2+» – умеренно выраженные образования (на малом увеличении микроскопа заметны скопления эластических волокон, которые на большом увеличении представлены четко прослеживающимися тонкими и толстыми эластическими волокнами), «3+» – выраженные образования (на малом увеличении видны утолщенные плотные скопления эластических волокон, которые при большем увеличении представлены четкими выраженными тонкими и толстыми эластическими волокнами, а также обособленными пучками эластических волокон).

Для иммуногистохимического исследования в качестве первичных антител использовали поликлональные антитела к ЭСБ-1 (PA5-81530, Invitrogen, США) в рабочем разведении 1 : 5000, моноклональные антитела к ЛО-1 (9E12.1, Millipore, США) в рабочем разведении 1 : 50 и моноклональные антитела anti-CD151 (1A12, FineTest, Китай) в разведении 1 : 600. Экспрессия иммуногистохимических маркеров была оценена полуколичественным методом с учетом интенсивности окрашивания и интерпретировалась как: 0 – отрицательная реакция, «1+» – слабая экспрессия, «2+» – умеренно выраженная, «3+» – выраженная экспрессия.

Также были проанализированы биопсийные карты пациентов, проведена оценка экспрессии рецепторов к половым гормонам (эстрогены и прогестерон), рецептора человеческого эпидермального фактора роста HER2/neu и индекса пролиферативной активности Ki67. Экспрессию рецепторов к половым гормонам и Ki-67 оценивали по наличию или отсутствию ядерной экспрессии в образце, без учета процентного соотношения (данные из биопсийной карты пациента). Экспрессия Her2/neu была оценена полуколичественным методом с учетом интенсивности мем-

бранного окрашивания и интерпретировалась как: «1+» – слабая, «2+» – умеренно выраженная и «3+» – выраженная экспрессия (данные из биопсийной карты пациентов).

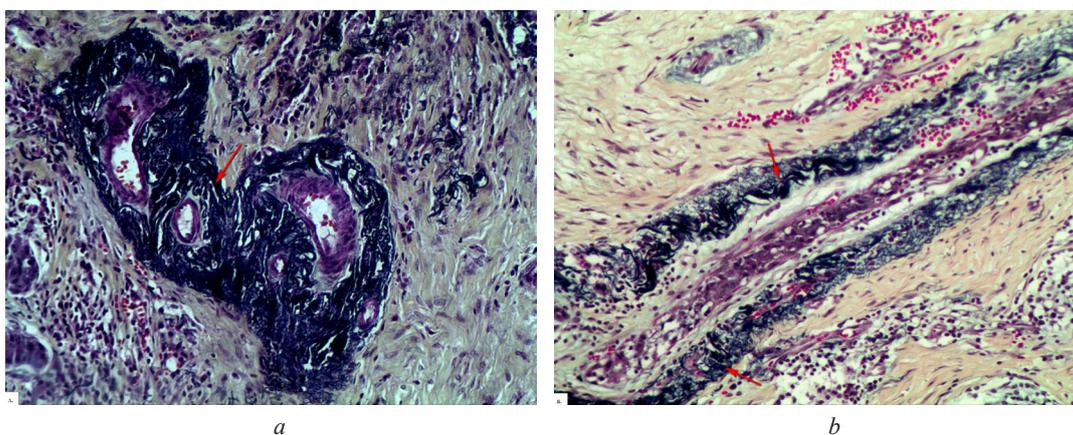
С целью проверки статистической нулевой гипотезы об однородности групп исследования использовались непараметрические методы: *U*-критерий Манна–Уитни. Взаимосвязь между показателями оценивали при помощи непараметрического двустороннего коэффициента корреляции Спирмена (r_s) ($p < 0,05$). Данные описательной статистики указаны в виде медианы (Me) и квартилей (процентиль 25 % – q1, процентиль 75 % – q3).

Результаты и их обсуждение. Первую группу исследования, пациенты которой не получали химиотерапию до выполнения хирургической резекции опухоли, составили 18 человек. Медиана возраста – 68,5 (63,00–74,00) лет. Опухоль локализовалась с одинаковой частотой как в правой, так и в левой молочной железе. В группе отмечали следующие размеры опухолевого узла: в 55,6 % случаев (10/18) диаметр опухолевого узла не превышал 2 см, у 38,9 % (7/18) был 2–5 см, в одном случае (1/18 – 5,5 %) опухоль имела прямое распространение на грудную клетку и/или кожу. В 8 (44,4 %) наблюдениях опухоль характеризовалась низкой степенью злокачественности, в 10 (55,6 %) – умеренной. Лимфогенное метастазирование отмечено у 11 (61,1 %) пациентов: среди них pN1 наблюдалось в 8 (72,7 %), pN2 – в трех (18,2 %) и pN3 – в одном (9,1 %) случае.

При оценке экспрессии маркеров рецепторов к половым гормонам в преобладающем числе случаев отмечалась положительная реакция как к эстрогену (16 – 88,9 %), так и прогестерону (15 – 83,3 %). Экспрессия Her2/neu в преобладающем количестве случаев (14 – 77,8 %) была отрицательной. В оставшихся 22,2 % (4/18) – выраженность экспрессии Her2/neu составила «1+». Положительная экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 выявлена в 14 (77,8 %) случаях.

При морфологическом исследовании с применением пентахромной окраски по Мовату–Расселу выявлены скопления эластических волокон различной степени выраженности, которые локализовались в строме новообразования и в прилежащей ткани молочной железы (вблизи опухолевого роста). В строме новообразования эластические волокна формировали как обособленные плотные скопления, так и компактные скопления вокруг сосудов с формированием периваскулярных «муфт» и вокруг протоков (рисунок).

Скопления эластических волокон в строме новообразования выявлены в 16 (88,9 %) наблюдениях: слабой (3/16, 18,8 %), умеренной (8/16, 50,0 %) и выраженной (5/16, 31,3 %) степени. В 13 (72,2 %) наблюдениях выявлено компактное расположение эластических волокон вокруг сосудов опухоли с формированием периваскулярных «муфт»: слабой степени выраженности в 5/13 (38,5 %) случаях, умеренной – в 7/13 (53,8 %) случаях и выраженной – в 1/13 (7,7 %) случае. В 16 (88,9 %) наблюдениях эластические волокна выявлены вокруг протоков: из них 68,8 % (11/16) приходится на выраженные скопления и 31,2 % (5/16) – на умеренной степени выраженности.



Скопления эластических волокон в ткани инвазивного протокового рака молочной железы:
a – вокруг сосудов; b – вокруг протоков (пентахромная окраска по Мовату–Расселу, $\times 200$)

Accumulations of elastic fibers in the tissue of invasive ductal breast cancer:
a – around the vessels; b – around the ducts (pentachrome color according to Movat–Russell, $\times 200$)

При иммуногистохимическом исследовании в 10 (55,5 %) наблюдениях выявлена слабая, в 4 (22,2 %) случаях – умеренно выраженная и в 3 (16,8 %) – выраженная экспрессия ЭСБ-1. В одном (5,5 %) случае экспрессия ЭСБ-1 была оценена как отрицательная. В 10 (55,5 %) образцах наблюдалась диффузная однородная цитоплазматическая экспрессия ЭСБ-1 в опухолевых клетках, в пяти (27,8 %) – сочетанное цитоплазматическое и мембранное окрашивание, у одного (5,5 %) пациента – сочетанная экспрессия белка в цитоплазме, на мембране и перинуклеарное точечное окрашивание опухолевых клеток, еще у одного (5,5 %) пациента – перинуклеарное точечное окрашивание. В 7 (38,9 %) наблюдениях отмечалась ядерная экспрессия ЭСБ-1.

Экспрессия ЛО-1 в преобладающем количестве случаев (12 – 66,7 %) оценена как отрицательная. В 2/6 (33,3 %) образцах экспрессия ЛО-1 выявлена исключительно в стромальном компоненте опухоли, в 1/6 (16,7 %) образце – только в опухолевых клетках и еще в 3/6 (50 %) случаях наблюдалась сочетанная локализация маркера в стромальном и паренхиматозном компонентах карциномы. Экспрессия CD151 была оценена как выраженная в 4 (22,2 %) случаях, умеренная в 5 (27,8 %) и слабая в 6 (33,3 %). В трех (16,7 %) случаях экспрессия маркера была оценена как отрицательная.

Вторую группу исследования составили пациенты, у которых выявлена остаточная опухоль в молочной железе после проведения стандартных курсов химиотерапии ($n = 16$). Медиана возраста была 51,0 (47,00–57,00) год. В 62,5 % случаев опухолевый процесс выявлен в правой молочной железе, у 37,5 % – в левой. В группе отмечали следующие размеры опухолевого узла: в 50,0 % случаев (8/16) диаметр не превышал 2 см, у 37,5 % (6/16) – 2–5 см, в одном случае (6,3 %) опухолевый узел превышал 5 см и еще в одном случае (6,3 %) опухоль имела прямое распространение на грудную клетку и/или кожу. В четырех (25,0 %) наблюдениях опухоль характеризовалась низкой степенью злокачественности, в 10 (62,5 %) – умеренной, в двух (12,5 %) случаях – высокой. В данной группе у преобладающего числа женщин (13/16, 81,25 %) выявлены метастазы в регионарных лимфатических узлах: из них у пяти (38,5 %) – pN1, у трех (23,0 %) – pN2 и еще у пяти (38,5 %) – pN3.

При оценке экспрессии маркеров рецепторов к половым гормонам в преобладающем числе случаев отмечалась отрицательная реакция как к эстрогену (10 – 62,5 %), так и прогестерону (12 – 75 %). Выраженность экспрессии Her2/neu в одном (6,3 %) случае была слабой, еще в одном (6,3 %) – умеренной, в трех (37,5 %) наблюдениях – сильной. В 8 (50,0 %) случаях экспрессия Her2/neu была отрицательной. Положительная экспрессия маркера пролиферативной активности Ki-67 выявлена в 12 (75,0 %) случаях.

В 10 (62,5 %) наблюдениях отмечались плотные скопления эластических волокон в строме новообразования: слабой степени в одном (10,0 %), умеренной – в двух (20,0 %) и выраженные – в семи (70,0 %) образцах. В половине случаев (8 – 50,0 %) выявлено компактное расположение эластических волокон вокруг сосудов опухоли с формированием периваскулярных «муфт»: слабой степени в двух (25,0 %), умеренной – в двух (25,0 %) случаях и выраженные – в четырех (50,0 %) образцах. В 11 (68,8 %) наблюдениях эластические волокна с разной степенью выраженности выявлены вокруг протоков: из них 36,4 % (4/11) приходится на выраженные скопления, 45,4 % (5/11) – умеренные скопления и 18,2 % (2/11) – скопления слабой степени выраженности.

При иммуногистохимическом исследовании в трех (18,8 %) наблюдениях выявлена слабая, еще в трех (18,8 %) случаях – умеренно выраженная и в 10 (62,5 %) – выраженная экспрессия маркера ЭСБ-1. В четырех (25,0 %) образцах наблюдалась диффузная однородная цитоплазматическая экспрессия ЭСБ-1 в опухолевых клетках, в 5 (31,3 %) – сочетанное цитоплазматическое и мембранное окрашивание, у 6 (37,5 %) пациентов – сочетанная экспрессия белка в цитоплазме, на мембране и перинуклеарное точечное окрашивание опухолевых клеток. В одном (6,3 %) наблюдении выявлено мембранное окрашивание. В трех (18,7 %) образцах выявлена ядерная экспрессия ЭСБ-1 в опухолевых клетках в сочетании с различными вариантами цитоплазматического окрашивания.

Экспрессия ЛО-1 была оценена как отрицательная в 14 (87,5 %) случаях, положительная реакция выявлена в 2 (12,5 %) наблюдениях. Экспрессия CD151 в одном (6,3 %) случае была оценена как отрицательная, положительная реакция выявлена в 15 (93,7 %) наблюдениях: из них

в 13,3 % (2/15) – со слабой, в 40,0 % (6/15) – с умеренной и в 46,7 % (7/15) – с выраженной экспрессией маркера.

Таким образом, скопления эластических волокон присутствуют как в опухолевой ткани пациентов без химиотерапии, так и у пациентов, получавших химиотерапию до хирургического удаления новообразования. Достоверные различия выявлены по частоте формирования конгломератов эластических волокон и степени выраженности их скоплений вокруг протоков ($p = 0,03$). Установлено, что в группе пациентов, у которых опухоль удалена до назначения химиотерапии, частота выявления выраженных скоплений эластических волокон вокруг протоков выше, чем в группе после проведения химиотерапии (61,1 и 25 % соответственно). При этом в группе последних отмечена обратная корреляционная зависимость между выраженностью скоплений эластических волокон вокруг протоков со степенью распространенности опухолевого процесса (показатель N , $r_s = -0,59$) и размером опухолевого узла (показатель T , $r_s = -0,52$): у пациентов с распространенными лимфогенными метастазами и размером опухоли более 2 см наблюдалась слабая выраженность скоплений или полное отсутствие эластических волокон вокруг протоков. Отсутствие эластических скоплений вокруг протоков может расцениваться как признак формирования новых атипичных протоков.

У всех пациентов с РМЖ отмечается положительная иммуногистохимическая реакция к эластин-связывающему белку, однако во второй группе (после химиотерапии) частота выраженной экспрессии ЭСБ-1 существенно выше, чем в первой (62,5 и 16,8 % соответственно, $p = 0,006$). Достоверные различия в группах исследования установлены и по локализации ЭСБ-1 в опухолевых клетках ($p = 0,02$). В группе после химиотерапии преобладает сочетанная экспрессия ЭСБ-1: 31,3 % наблюдений приходится на «цитоплазма + мембрана», в 37,5 % – «цитоплазма + мембрана + перинуклеарная зона». В группе без химиотерапевтического воздействия преобладает цитоплазматическая экспрессия ЭСБ-1 в опухолевых клетках (55,5 %). В данной группе выявлена обратная корреляционная связь между локализацией ЭСБ-1 и экспрессией рецепторов к эстрогену ($r_s = -0,53$). Несмотря на то что в группе преобладала положительная экспрессия рецепторов эстрогена (в то время как у пациентов с химиотерапией – отрицательная экспрессия), у всех пациентов с отрицательной экспрессией локализация ЭСБ-1 носила исключительно сочетанный характер «мембрана + цитоплазма + перинуклеарное пространство». Наличие в опухолевых клетках сочетанной экспрессии ЭСБ-1 может свидетельствовать об активном протекании в них процессов синтеза, сборки и транспортировки (секреции) данного белка. В группе пациентов, не получавших химиотерапию, цитоплазматическая экспрессия маркера, возможно, свидетельствует о накоплении белка в цитоплазме клеток и «выключении» их секреции.

Экспрессия маркера тетраспанина CD151 выявлена в 83,3 % случаев в группе до выполнения химиотерапии и в 93,7 % – после химиотерапии. В первой группе преобладала слабая экспрессия маркера, а во второй – выраженная, однако достоверных отличий в группах не установлено ($p = 0,08$). Не установлено достоверных отличий и по экспрессии ЛО-1 ($p = 0,3$) в группах исследования. В большинстве случаев РМЖ выявлена отрицательная экспрессия маркера. Отсутствие ЛО-1 в компонентах инвазивного протокового рака молочной железы вероятно можно рассматривать как один из признаков агрессивного биологического поведения опухоли, поскольку ЛО-1 обеспечивает поперечную сшивку коллагенов и эластина, тем самым формируя «физический барьер».

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о различиях в формировании эластического каркаса и продукции ферментов, участвующих в эластогенезе между пациентами с остаточной опухолью после химиотерапии и пациентами без химиотерапии.

Благодарности. Исследование выполнено в рамках договора БРФФИ (проект M19M-034).

Acknowledgments. The research is carried out within the framework of the BRFF agreement (Project M19M-034).

Список использованных источников

1. National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer // Journal of the National Cancer Institute. – 2001. – Vol. 93, N 13. – P. 979–989. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.13.979>
2. Novel stromal biomarkers in human breast cancer tissues provide evidence for the more malignant phenotype of estrogen receptor negative tumors / Z. I. Khamis [et al.] // Journal of Biomedicine and Biotechnology. – 2011. – Vol. 2011. – Art. 723650. <https://doi.org/10.1155/2011/723650>

3. Biochemical and biophysical aspects of collagen nanostructure in the extracellular matrix / L. Koláčná [et al.] // *Physiol. Res.* – 2007. – Vol. 56, N 1. – P. 51–60. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931302>
4. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression / S. Alowami [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2003. – Vol. 5, N 5. – P. 129–135. <https://doi.org/10.1186/bcr622>
5. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer / T. Li [et al.] // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, N 2. – P. 343–349. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0490>
6. Lapis, K. Role of elastin–matrix interactions in tumor progression / K. Lapis, J. Timar // *Cancer Biology.* – 2002. – Vol. 12, N 3. – P. 209–217. [https://doi.org/10.1016/s1044-579x\(02\)00024-x](https://doi.org/10.1016/s1044-579x(02)00024-x)

References

1. National institutes of health consensus development conference statement: adjuvant therapy for breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 2001, vol. 93, no. 13, pp. 979–989. <https://doi.org/10.1093/jnci/93.13.979>
2. Khamis Z. I., Sahab Z. J., Byers S. W., Sang Q. X. A. Novel stromal biomarkers in human breast cancer tissues provide evidence for the more malignant phenotype of estrogen receptor-negative tumors. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, 2011, vol. 2011, art. 723650. <https://doi.org/10.1155/2011/723650>
3. Koláčná L., Bakešová J., Varga F., Košťáková E., Lukáš D., Amler E., Pelouch V. Biochemical and biophysical aspects of collagen nanostructure in the extracellular matrix. *Physiological Research*, 2007, vol. 56, no. 1, pp. 51–60. <https://doi.org/10.33549/physiolres.931302>
4. Alowami S., Troup S., Al-Haddad S., Kirkpatrick I., Watson P. H. Mammographic density is related to stroma and stromal proteoglycan expression. *Breast Cancer Research*, 2003, vol. 5, no. 5, pp. 129–135. <https://doi.org/10.1186/bcr622>
5. Li T., Sun L., Miller N., Nicklee T., Woo J., Hulse-Smith L., Tsao M.-S., Khokha R., Martin L., Boyd N. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 2005, vol. 14, no. 2, pp. 343–349. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-04-0490>
6. Lapis K., Timar J. Role of elastin-matrix interactions in tumor progression. *Seminars in Cancer Biology*, 2002, vol. 12, no. 3, pp. 209–217. [https://doi.org/10.1016/s1044-579x\(02\)00024-x](https://doi.org/10.1016/s1044-579x(02)00024-x)

Информация об авторах

Корнеева Марина Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: mari.derewianko@mail.ru.

Семёник Ирина Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: irina.derewianko@yandex.by.

Рябцева Светлана Николаевна – канд. мед. наук, заведующий лабораторией. Институт физиологии НАН Беларуси (ул. Академическая, 28, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: sveta.rjabceva@tut.by.

Information about the author

Korneeva Marina A. – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: mari.derewianko@mail.ru.

Siamionik Irina A. – Ph. D. (Biology), Senior Researcher. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: irina.derewianko@yandex.by.

Rjabceva Svetlana N. – Ph. D. (Medicine), Head of the Laboratory. Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus (28, Akademicheskaya Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: sveta.rjabceva@tut.by.