

ОНКОПРОТЕИН НУКЛЕОФОЗМИН/В23 ПРИ СВЕТОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ПОЧКИ: ВЗАИМОСВЯЗИ С КЛИНИКО-АНАТОМИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ ПРОГНОЗА

¹Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

²Алтайский филиал Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина, г. Барнаул

³Институт молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск

Бобров И.П.^{1,2}, Мяделец М.Н.¹, Климачев И.В.¹, Долгатов А.Ю.¹, Лепилов А.В.¹, Черданцева Т.М.¹, Крючкова Н.Г.¹, Авдалян А.М.^{1,2}, Лушникова Е.Л.³, Молодых О.П.³

Цель. Исследовать экспрессию онкопротеина нуклеофозмина/В23 в клетках светлоклеточного рака почки в зависимости от клинико-морфологических параметров и послеоперационной выживаемости больных.

Материалы и методы. Исследованы 83 препарата рака почки. Экспрессия нуклеофозмина/В23 выявлялась иммуногистохимическим методом, выраженность экспрессии оценивали путем вычисления интегральной оптической плотности субстрата в ядрышках клеток.

Результаты. Показано, что интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/В23 в опухолевых клетках была взаимосвязана с рядом важных прогностических факторов: стадий заболевания по TNM, размером опухолевого узла, степенью ядерной атипичности по Fuhrman, наличием метастазов и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных.

Выводы. Исследование интегральной оптической плотности нуклеофозмина/В23 может служить дополнительным фактором прогноза при светлоклеточном раке почки.

Ключевые слова: светлоклеточный рак почки, нуклеофозмин/В23, прогноз.

Research objective. To study the nucleophosmin/B23 oncoprotein expression in cells of the clear-celled renal tumor depending on clinical and morphological parameters and postoperative survival of patients.

Materials and methods. 83 kidney cancer drugs were studied. Nucleophosmin/B23 expression was revealed by immunohistochemical method, the expression severity was assessed by calculating the integral optical density of the substrate in the cell nuclei.

Results. It is shown that the integral optical density of nucleophosmin/B23 in tumor cells was connected with a number of important prognostic factors: stages of the disease by TNM, the size of the tumor node, the degree of nuclear atypia by Fuhrman, the presence of metastases and 5 year postoperative survival of patients.

Conclusions. The study of the integral optical density of nucleophosmin/B23 can serve as an additional prognosis factor in clear-celled renal tumor.

Key words: clear-celled renal tumor, nucleophosmin/B23, prognosis.

Поиск новых достоверных маркеров прогноза рака почки является актуальной задачей современной онкоурологии.

Белок нуклеофозмин (В23, NPM1, ньюматрин, NO38) по современным данным является основным аргентофильным белком ядрышка [1]. По химическому строению нуклеофозмин является фосфопротеином. Он выявлен во всех изученных на сегодняшний день клетках млекопитающих, но больше всего его содержится в опухолевых клетках, где его количество возрастает более чем в 20 раз [2, 3]. Ген белка нуклеофозмина располагается на хромосоме 5 в локусе 5q35 [4]. Этот ген состоит из 12 функциональных доменов и кодирует несколько изоформ онкобелка. У человека белок В23 существует в виде двух изоформ, являющихся продуктами альтернативного сплайсинга одного гена [5]. Доминирующей является изоформа В23.1 (294

аминокислотных остатков, электрофоретическая подвижность 37-38 кДа), минорной изоформой является В23.2 (257 аминокислотных остатков, электрофоретическая подвижность 35-36 кДа). Изоформа В23.1 локализуется преимущественно в ядрышке, а изоформа В23.2 содержится преимущественно в нуклеоплазме [6]. Изоформа В23.2 отличается от В23.1 отсутствием 35 последних аминокислот на С-конце молекулы. Обе изоформы функционируют как в мономерной (N-концевая последовательность), так и в олигомерной (С-концевая последовательность) форме [7].

В опухолевых клетках наблюдается гиперэкспрессия нуклеофозмина и образование специфических форм данного белка, часть из которых представляют собой мономеры, а часть – олигомеры, причем олигомерное состояние и распределение мономер-

ных и олигомерных форм между ядрышками и нуклеоплазмой изменяется в процессе канцерогенеза [8]. По данным некоторых авторов, в опухолевых клетках содержится в 5–10 раз больше изоформ B23.1 по сравнению с B23.2 изоформами [9]. Гиперэкспрессия белка B23 в клетках опухолей также сопровождается появлением его аномальных структурных вариантов (укороченных, мутантных, химерных) [10]. Например, мутантный нуклеофозмин локализован в цитоплазме, а химерный, как правило, имеет ядерно-цитоплазматическую локализацию [11].

Нуклеофозмин – это полифункциональный белок, включенный в многообразные внутриклеточные процессы. Основными функциями данного протеина является: шаперонная активность; стимуляция биогенеза рибосом; контроль дупликации центромер хромосом; регуляция клеточного цикла и апоптоза; активизация пролиферации и участие в процессах клеточного ответа на стрессорные воздействия и малигнизацию клеток [12].

В литературе имеется небольшое количество работ, посвященных исследованию нуклеофозмина при злокачественных новообразованиях [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20]. Показано, что при злокачественных новообразованиях печени, предстательной железы, толстой кишки, мочевого пузыря, желудка и слюнной железы экспрессия нуклеофозмина резко возрастает. В литературе нами обнаружена лишь одна зарубежная работа, где была исследована экспрессия нуклеофозмина при раке почки. Так, Sari A. и соавт. (2012) [21] показали, что экспрессия нуклеофозмина в опухолевых клетках коррелировала со степенью ядерной атипии. Авторы отмечают, что выявление экспрессии нуклеофозмина может быть полезным иммуногистохимическим маркером для дифференциального диагноза между онкоцитомой и хромобластомой почки.

Цель исследования – изучить взаимосвязи экспрессии онкопротеина нуклеофозмина/B23 с клинико-анатомическими прогностическими факторами светлоклеточного рака почки и послеоперационной выживаемостью больных.

Материалы и методы

Материалом для исследования послужили 83 почки, резецированные по поводу рака в Алтайском филиале Национального медицинского исследовательского центра онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава РФ, г. Барнаул. Средний возраст больных составил $57,6 \pm 1,1$ года. Мужчин было 38 (45,8%), женщин – 45 (54,2%).

При группировке опухолей по клиническим стадиям (I–IV) I стадии (T1N0M0) соответствовали 46 (55,4%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) – 10 (12,05%) наблюдений; III стадии (T1N1M0,

T2N1M0, T3N0M0, T3N1M0) – 17 (20,5%) наблюдений и IV стадии (T4N0M0, T4N1M0, T4N2M1, T4N3M1) – 10 (12,05%) наблюдений. Степень злокачественности опухолей оценивали по Fuhrman S.A. Изученный материал включал 35 (42,2%) опухолей степени анаплазии GI; 21 (25,3%) опухоль степени анаплазии GII; 17 (20,5%) опухолей степени анаплазии GIII и 10 (12%) карцином степени анаплазии GIV.

Метастатических карцином было 15 (18,1%), локализованных – 68 (81,9%). Средний наибольший размер опухолевого узла составил $7,1 \pm 0,4$ см. До операции лекарственного лечения больные не получали.

При изготовлении гистологических препаратов применяли метод тканевых матриц. В каждом случае из парафиновых блоков (блоков-доноров) после предварительного просмотра гистологического препарата иглой-панчером с внутренним диаметром 2,0 мм забирали столбики ткани опухоли. Далее столбики (10–15 шт.) помещали в парафиновые блоки-реципиенты размером 20x20 мм. Из парафиновых блоков-реципиентов при помощи полуавтоматического роторного микротомы изготавливали серийные гистологические срезы толщиной 4 мкм и переносили на стекла (с двух парафиновых блоков на одно стекло).

Иммуногистохимическое выявление ядрышкового белка нуклеофозмина/B23 проводили с применением моноклональных антител – nucleophosmin n/B23, клон mouse mAb23 (фирма «Labvision»). Оценивали интегральную оптическую плотность (ИОП) нуклеофозмина/B23 в ядрышках с использованием системы компьютерного анализа изображения, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест-Морфология 5.2. Значения ИОП нуклеофозмина/B23 выражали в относительных единицах (отн. ед.). Оценивали не менее 25–30 опухолевых клеток.

Статистическую обработку материала проводили при помощи статистического пакета Statistica 10.0. Если полученные данные соответствовали нормальному распределению, то при проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t-критерий Стьюдента), а если данные не соответствовали критериям нормального распределения (критерий Шапиро-Уилка, $W=0,89$, $p<0,01$), то тогда применяли тест Колмогорова-Смирнова или U-критерий Манна-Уитни. Построение кривых выживаемости проводили по методу Kaplan-Meier, достоверность различий кривых выживания оценивали с помощью log-rank теста. Коррелятивные взаимоотношения оценивали с помощью критерия Пирсона. Данные считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При исследовании экспрессии онкобелка нуклеофозмина/B23 в опухолевых клетках светлоклеточного рака онкобелок имел ядрышковую локализацию в 100% клеток, при этом ядрышки окрашивались в коричневый цвет различной интенсивности. В целом, вне зависимости от клиничко-анатомических параметров карцином, количественный анализ ИОП нуклеофозмина/B23 показал, что медиана ИОП протеина на 1 ядро составила 1023,6±56,7 отн. ед., пределы

колебаний составили от 118,9 отн. ед. до 15778,3 отн. ед.

При корреляционном анализе взаимосвязи между ИОП нуклеофозмина/B23 и полом больных обнаружено не было ($r=0,07$; $p=0,50$) (таблица 1). У мужчин ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила 1305,8±57,9 отн. ед. У женщин ИОП белка достоверно не отличалась от показателя у мужчин и составила 1523,4±94,4 отн. ед. ($p=0,06$) (таблица 2).

Таблица 1

Корреляционные взаимосвязи ИОП нуклеофозмина/B23 с прогностическими клиничко-морфологическими параметрами

Клиничко-морфологический параметр	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность (p)
Пол пациентов	0,07	0,5
Возраст пациентов	0,005	0,96
Клиническая стадия	0,57	0,0001
Размер опухоли	0,58	0,0001
Степень анаплазии по Fuhrman	0,70	0,0001
Наличие метастазов	0,40	0,0001

Таблица 2

Интегральная оптическая плотность нуклеофозмина/B23 в зависимости от клиничко-анатомических параметров

Клиничко-морфологический параметр	ИОП нуклеофозмина/B23 (отн. ед)	Достоверность (p)
Пол: мужчины женщины	1305,8±57,9 1523,4±94,4	$p=0,06$
Возраст: 30–39 лет (1) 40–49 лет (2) 50–59 лет (3) 60–69 лет (4) 70–79 лет (5)	658,2±56,5 2007,7±197,9 1227,6±59,3 1176,8±82,5 2025,5±273,5	$P_{5-1}=0,005$ $P_{5-2}=0,6$ $P_{5-3}=0,00002$ $P_{5-4}=0,00009$
Стадия TNM: I стадия II стадия III стадия IV стадия	956,1±31,4 2034,6±134,3 2525,9±197,5 3825,9±521,7	$p=0,000001$ $p=0,09$ $p=0,009$
Степень ядерной атипии Fuhrman: GI GII GIII GIV	728,1±19,2 862,2±24,6 2166,9±63,2 4711,7±364,7	$p=0,00002$ $p=0,001$ $p=0,0000001$
Размер опухолевого узла: <7,0 см ≥7,0 см	904,2±24,7 2555,5±149,2	$p=0,001$
Метастазы: N0 N+	1197,3±43,4 3098,3±301,0	$p=0,0000001$

Между ИОП белка нуклеофозмина/B23 и возрастом пациентов корреляционной взаимосвязи также выявлено не было ($r=0,005$; $p=0,96$) (таблица 1). При исследовании протеина в зависимости от возраста больных наимень-

шее значение ИОП нуклеофозмина/B23 отмечали в возрастной группе от 30 до 39 (658,2±56,5 отн. ед) лет, а наибольшее в возрасте от 70 до 79 лет (2025,5±273,5 отн. ед) (таблица 2).

ИОП нуклеофозмина/B23 коррелировала с клинической стадией заболевания ($r=0,57$; $p=0,0001$) (таблица 1). В опухолях при I стадии патологического процесса средняя ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила $956,1 \pm 31,4$ отн. ед., при II стадии – $2034,6 \pm 134,3$ отн. ед. ($p=0,0000001$), при III стадии – $2525,9 \pm 197,5$ отн. ед. ($p=0,09$) и при IV стадии – $3825,9 \pm 521,7$ отн. ед. ($p=0,009$) (таблица 2). Таким образом, ИОП белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с клинической стадией патологического процесса. При возрастании стадии процесса достоверно увеличивалось содержание белка нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток опухоли.

ИОП нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с размером опухолевого узла ($r=0,58$; $p=0,0001$) (таблица 1). В клетках опухолей размером <7 см ИОП составила $904,2 \pm 24,7$ отн. ед., а в опухолевых узлах ≥ 7 см ИОП белка достоверно возрастала до $2555,5 \pm 149,2$ отн. ед. на 1 ядро ($p=0,001$) (таблица 2). Таким образом, ИОП

белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана с размером опухолевого узла. При возрастании размеров опухоли возрастала и ИОП белка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро.

ИОП нуклеофозмина/B23 коррелировала со степенью анаплазии опухоли по Fuhrman ($r=0,70$; $p=0,0001$) (таблица 1). В опухолях степени анаплазии GI по Fuhrman средняя ИОП онкобелка нуклеофозмина/B23 на 1 ядро составила $728,1 \pm 19,2$ отн. ед., при степени анаплазии GII – $862,2 \pm 24,6$ отн. ед. ($p=0,00002$), при степени анаплазии GIII – $2166,9 \pm 63,2$ отн. ед. ($p=0,001$) и при степени анаплазии GIV средняя ИОП – $4711,7 \pm 364,7$ отн. ед. ($p=0,0000001$) (рисунок 1, 2) (таблица 2). Таким образом, при светлоклеточном раке почки ИОП белка нуклеофозмина/B23 была взаимосвязана со степенью анаплазии опухолевых клеток. Выявлено достоверное увеличение содержания белка нуклеофозмина/B23 в ядрышках клеток при возрастании степени анаплазии опухоли.

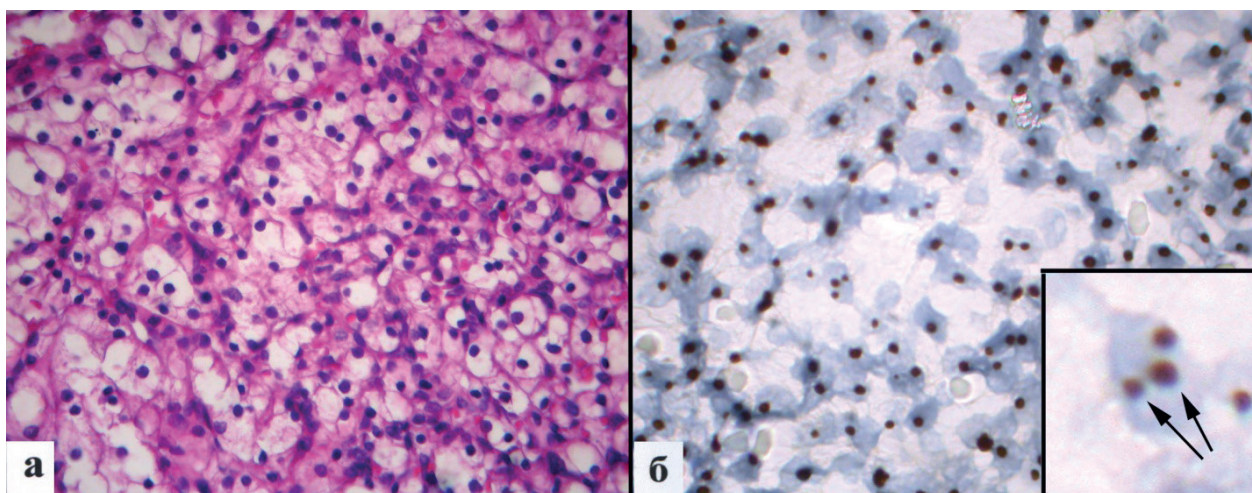


Рисунок 1 – Экспрессия белка нуклеофозмина/B23 в ядрах клеток опухолей степени анаплазии GI (показано стрелками): а – окраска опухоли гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; б – иммуногистохимическая реакция, увеличение $\times 1000$.

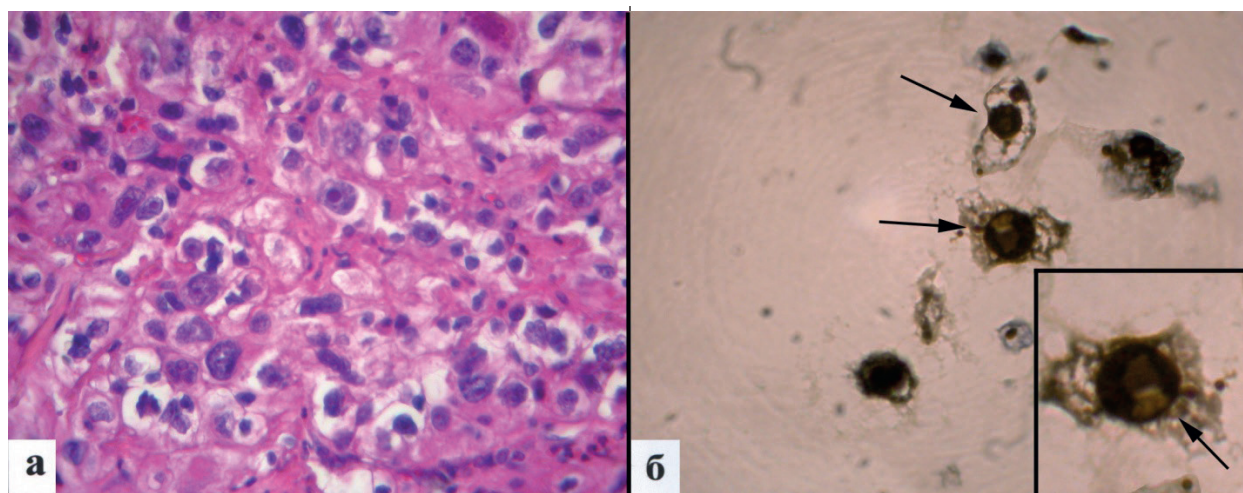


Рисунок 2 – Экспрессия белка нуклеофозмина/B23 в ядрах клеток опухолей степени анаплазии GIV (показано стрелками): а – окраска опухоли гематоксилином и эозином, увеличение $\times 400$; б – иммуногистохимическая реакция, увеличение $\times 1000$.

ИОП нуклеофозмина/В23 была взаимосвязана с метастазированием светлоклеточного рака почки ($r=0,40$; $p=0,0001$) (таблица 1). В клетках локализованных опухолей ИОП онкобелка нуклеофозмина/В23 на 1 ядро составила $1197,3 \pm 43,4$ отн. ед., а в метастатических опухолях ИОП белка достоверно возрастала до $3098,3 \pm 301,9$ отн. ед. на 1 ядро ($p=0,0000001$) (таблица 2). Таким образом, в ядрах клеток метастазирующих опухолей светлоклеточного рака почки отмечали достоверно более высокую ИОП белка нуклеофозмина/В23 по сравнению с локализованными опухолями.

Нами было проведено исследование 5-летней послеоперационной выживаемости боль-

ных в зависимости от ИОП нуклеофозмина/В23 в клетках опухоли. При анализе выживаемости по методу Каплан-Мейера графическое отражение анализа показало, что когда ИОП нуклеофозмина/В23 в клетках опухоли была <1000 отн. ед., то тогда к 1800 дню после операции кумулятивная доля выживших составила 0,98 (98%), а когда ИОП нуклеофозмина/В23 в опухолевых клетках была >1000 отн. ед., то тогда кумулятивная доля выживших составила 0,60 (60%). При сравнительном анализе данных с использованием логарифмического рангового критерия выявлено, что различия между кривыми выживаемости в группах исследования достоверны (log-rank; $p=0,01$) (рисунок 3).

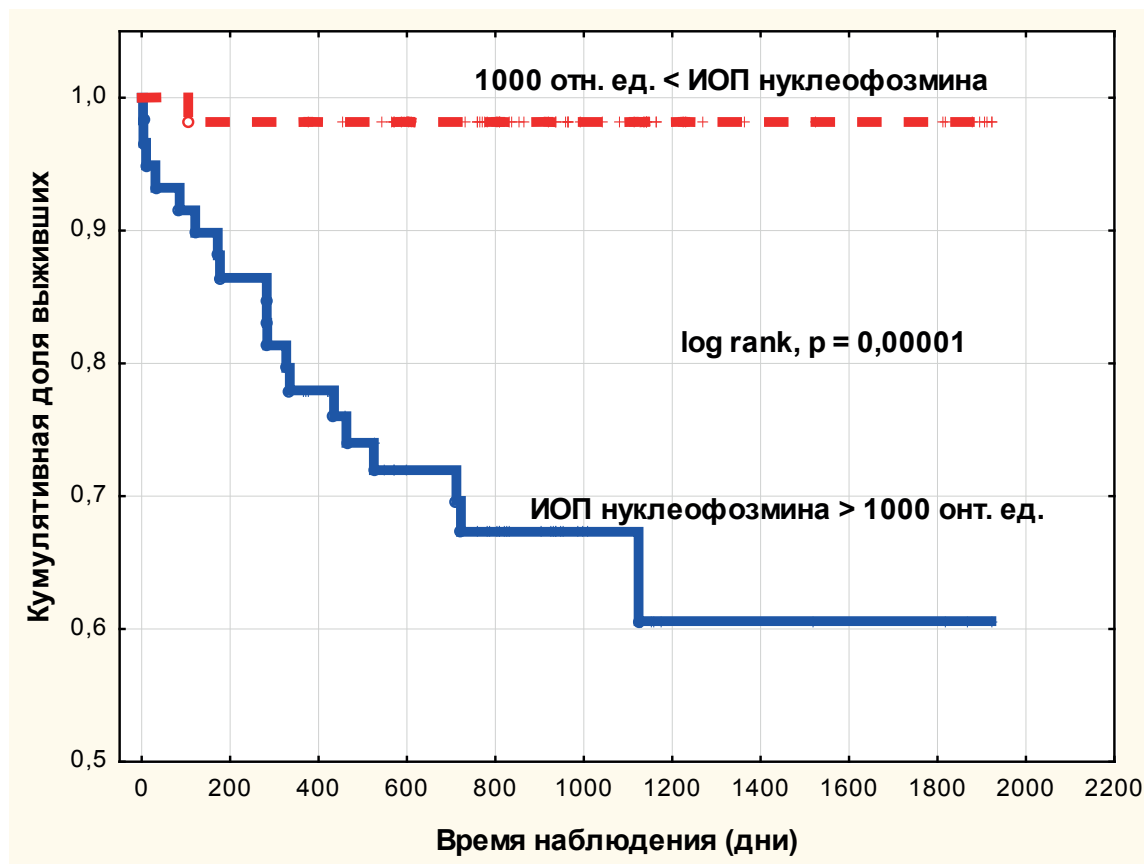


Рисунок 3 – Кумулятивная пропорция 5-летней выживаемости у больных ПКР в зависимости от ИОП нуклеофозмина/В23 в клетках опухоли.

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что экспрессия ядрышкового онкопротеина нуклеофозмина/В23 при светлоклеточном раке почки была взаимосвязана с клинико-морфологическими прогностическими параметрами карцином и 5-летней послеоперационной выживаемостью больных. При возрастании клинической стадии, размера опухолевого узла, степени анаплазии и наличие метастазов ИОП белка нуклеофозмина/В23 на 1 ядро достоверно увеличивались. Возрастание ИОП нуклеофозмина/В23, по нашему мнению, в значительной

степени увеличивает способность опухолевых клеток к инвазивному росту и метастазированию. Поэтому нахождение популяций опухолевых клеток с высокой ИОП нуклеофозмина/В23 на 1 ядро при светлоклеточном раке почки может указывать на риск возникновения метастазов и неблагоприятный прогноз течения заболевания. Определение ИОП белка нуклеофозмина/В23 в опухолевых клетках первичной карциномы может быть использовано при оценке риска развития метастазов на дооперационном этапе, прогнозировании течения ПКР и при планировании объема хирургического

лечения. Оценка ИОП белка нуклеофозмина/В23 при светлоклеточном раке почки может служить дополнительным маркером при определении прогноза заболевания в комбинации с традиционными классическими прогностическими факторами.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Roussel P, Hernandez-Verdun D. Identification of Ag-NOR proteins, markers of proliferation related to ribosomal gene activity. *Exp. Cell Res.* 1994; 214: 465-472.
2. Зенит-Журавлева Е.Г., Полковниченко Е.М., Лушникова А.А., Трещалина Е.М., Букаева И.А., Райхлин Н.Т. Нуклеофозмин и нуклеолин: кодирующие гены и экспрессия в различных тканях животных и человека. *Молекулярная медицина.* 2012; 4: 24-31.
3. Andersen JS, Lam YW, Leung AK, Ong SE, Lyon CE, Lamond AI, Mann M. Nucleolar proteome dynamic. *Nature.* 2005; 433: 77-83.
4. Chang JH, Olson MO. Structure of the gene for rat nuclear protein B23. *J. Bio. Chem.* 1990; 265: 18227-18233.
5. Wang D, Baumann A, Szebeni A, Olson N. The nucleic acid binding activity of nucleolar protein B23.1. Residues in its carboxyl-terminal End. *J. Biol. Chem.* 1994; 269(49): 30994-30998.
6. Бульчева Т.И., Дейнеко Н.Л., Вольпина О.М., Владимирова Н.М. Иммуноцитохимическая визуализация мономерных и олигомерных форм ядрышкового белка В23/нуклеофозмина в лимфоцитах человека в процессе пролиферации. *Иммунология.* 2011; 5: 231-236.
7. Сауткина Е.Н., Потапенко Н.А., Бульчева Т.И., Владимирова Н.М. Выделение белка В23/нуклеофозмина из ядер HeLa. *Прикладная биохимия и микробиология.* 2008; 44(3): 287-295.
8. Grummitt CG, Townsley FM, Johnson CM, Warren AJ, Vycroft M. Structural consequences of nucleophosmin mutations in acute myeloid leukemia. *J. Biol. Chem.* 2008; 283: 23326-23332.
9. Umekawa H, Chang JH, Correia JJ, Wang D, Wingfield PT, Olson MO. Nucleolar protein B23 expression, purification, oligomerization and secondary structures of two isoforms. *Cell. Mol. Biol. Res.* 1993; 39: 635- 645.
10. Владимирова Н.М., Вольпина О.М., Потапенко Н.А., Сурина Е.А. Особенности структурного состояния белка В23/Нуклеофозмина в клетках головного мозга. *Биологические мембраны.* 2014; 31(1): 57-67.
11. Шалгунов В.С., Лобанова Н.В., Бульчева Т.И., Дейнеко Н.Л., Волкова Т.Д., Филатова М.П., Камынина А.В., Ким Я.С., Владимирова Н.М., Короев Д.О., Ахидова Е.В., Вольпина О.М. Антитела к синтетическим фрагментам нуклео-

офозмина для специфического выявления его мономерных и олигомерных форм. *Биологическая химия.* 2009; 35(6): 799-807.

12. Сауткина Е.Н., Потапенко Н.А., Владимирова Н.М. Состояние ядрышковых белков В23/нуклеофозмина и UBF в клетках HeLa при апоптозе, индуцируемым фактором некроза опухолей. *Биохимия.* 2006; 71(6): 786-797.

13. Ulanet DB, Torbenson M, Dang CV, Casciola-Rosen L, Rosen A. Unique conformation of cancer autoantigen B23 in hepatoma: A mechanism for specificity in the autoimmune response. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003; 100: 12361-12366.

14. Tsui KH, Juang NH, Lee T.H. Association of nucleophosmin/B23 with bladder cancer recurrence based on immunohistochemical assessment in clinical samples. *Urology.* 2004; 64: 839-844.

15. Tian QH, Yun JP, Miao J, Chen G, Fu J, Zhang CQ, et al. High expression of nucleophosmin/B23 in hepatocellular carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2006; 35(7): 407-411.

16. Li S, Zhang X, Zhou Z, Huang Z, Liu L, Huang Z. Downregulation of nucleophosmin expression inhibited proliferation and induced apoptosis in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *J. Oral. Pathol. Med.* 2017; 46(3): 175-181.

17. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Долгатов А.Ю., Самарцев Н.С., Лапштаев В.А., Попов В.А. Морфофункциональная активность нуклеолярного аппарата и белка нуклеофозмина (В23) при локализованном и метастатическом раке почки. *Фундаментальные исследования.* 2014; 10: 1467-1472.

18. Бобров И.П., Черданцева Т.М., Мяделец М.Н., Климачев В.В., Лазарев А.Ф., Авдалян А.М., Казарцев А.В., Долгатов А.Ю. Влияние состояния неоангиогенеза на экспрессию белка нуклеофозмина/В23 и активность нуклеолярного аппарата клеток почечно-клеточного рака. *Современные проблемы науки и образования.* 2015; 5: 260.

19. Авдалян А.М., Кобяков Д.С., Климачев В.В., Бобров И.П., Лазарев А.Ф., Пичигина А.К., Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М. Экспрессия нерибосомального ядрышкового белка нуклеофозмина/В23 в гладкомышечных образованиях тела матки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015; 8: 259-264.

20. Райхлин Н.Т., Букаева И.А., Карселадзе А.И. Значение аргирофильных белков – В23/нуклеофозмина и С23/нуклеолина – в оценке пролиферативной активности и инвазивных свойств при раке предстательной железы. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* 2017; 28(1): 53-57.

21. Sari A, Calli A, Altinboga AA, Pehlivan FS, Gorgel SN, Balci U, et al. Nucleophosmin expression in renal cell carcinoma and oncocytoma. *APMIS.* 2012; 120(3): 187-194.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Бобров Игорь Петрович, д.м.н., профессор, с.н.с., заведующий морфологической лабораторией Центра медико-биологических исследований Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Информация об авторах

Мяделец Михаил Николаевич, врач-патолого-анатом, соискатель кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: mic7818@yandex.ru

Климачев Илья Владимирович, врач-патолого-анатом, соискатель кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: ko222@yandex.ru

Долгатов Андрей Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: adolgov@yandex.ru

Лепилов Александр Васильевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: lepilov@list.ru

Черданцева Татьяна Михайловна, д.м.н., профессор кафедры онкологии и лучевой диагностики с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: cherdan.morf@yandex.ru

Крючкова Наталья Геннадьевна, ассистент кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО Алтайского государственного медицинского университета, г. Барнаул.
656038, г. Барнаул, пр-т Ленина, д. 40.
Тел.: (3852) 408439.
E-mail: cruckova@yandex.ru

Авдалян Ашот Меружанович, д.м.н., заведующий лабораторией исследований молекулярно-генетических характеристик опухолей Алтайского филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», г. Барнаул.
656049, г. Барнаул, ул. Никитина, д. 77.
Тел.: +7 (3852) 507399.
E-mail: ashot_avdalyan@mail.ru

Лушникова Елена Леонидовна, д.б.н., профессор, академик РАЕН, директор Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, заведующая отделом молекулярно-клеточной биологии и морфологии, заведующая лабораторией цитологии и клеточной биологии, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: +7 (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru

Молодых Ольга Павловна, д.б.н., профессор, заведующая лабораторией механизмов патологических процессов Института молекулярной патологии и патоморфологии Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины, г. Новосибирск.
639117, г. Новосибирск, ул. Тимакова, д. 2.
Тел.: +7 (383) 3348003.
E-mail: pathol@inbox.ru