

УДК 616.33-006.6-089.87-037(476)

М. Ю. РЕВТОВИЧ¹, А. И. ШМАК¹, О. В. КРАСЬКО², Р. М. СМОЛЯКОВА¹

**ПРОТЕИН ТИРОЗИНФОСФАТАЗЫ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОЙ
ДИССЕМИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНЫМ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

¹Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com
²Объединенный институт проблем информатики НАН Беларуси, Минск, Беларусь

Исследован уровень экспрессии гена протеин тирозинфосфатазы (*PRL-3*) в первичной опухоли, париетальной брюшине различных отделов брюшной полости у 52 радикально оперированных пациентов, страдающих раком желудка. Определено пороговое значение уровня экспрессии гена *PRL-3*, позволяющее прогнозировать прогрессирование заболевания с формированием диссеминации опухоли по брюшине после хирургического лечения.

Ключевые слова: рак желудка, протеин тирозинфосфатазы, перитонеальная диссеминация.

M. Yu. REUTOVICH¹, A. I. SHMAK¹, O. V. KRASKO², R. M. SMOLYAKOVA¹

**PROTEIN TYROSINE PHOSPHATASE IN THE PREDICTION OF PERITONEAL DISSEMINATION
IN PATIENTS WITH RESECTABLE GASTRIC CANCER**

¹N. N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus, Minsk, Belarus, e-mail: mihail_revtovich@yahoo.com
²United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

The expression level of the protein tyrosine phosphatase gene (*PRL-3*) in the primary tumor and parietal peritoneum of 52 radically operated gastric cancer patients was investigated. The threshold value of *PRL-3* to predict the peritoneal dissemination after surgical treatment was defined.

Keywords: gastric cancer, protein tyrosine phosphatase, peritoneal dissemination.

Введение. Отдаленные результаты лечения рака желудка свидетельствуют об условной радикальности большинства выполняемых операций, поскольку прогрессирование заболевания после комбинированного и комплексного лечения является скорее правилом, чем исключением. Возможной причиной является интуитивный подход к до- и интраоперационному стадированию опухолевого процесса и к определению показаний для адъювантной химиотерапии. В этой связи для адекватного дооперационного стадирования опухолевого процесса представляется целесообразным использование молекулярно-биологических маркеров. Это позволит не только выявить наличие субклинических отдаленных метастазов на момент проведения хирургического лечения и на основании этого спрогнозировать развитие заболевания, но и индивидуализированно (с учетом уточненной степени распространенности опухолевого процесса) подойти к назначению адъювантной терапии.

Согласно литературным данным, одним из предикторов течения рака желудка является экспрессия гена протеина тирозинфосфатазы. Протеины тирозинфосфатазы (в англоязычной литературе – protein tyrosine phosphatase type IVA member 3 (*PTP4A3*) или phosphatase of regenerating liver-3 (*PRL-3*)) являются ключевыми регуляторами энзимов клеточных сигнальных путей, связанных с метастазированием [1, 2]. В частности, они регулируют фосфорилирование большинства ключевых сигнальных молекул и принимают участие в процессах клеточной дифференцировки и пролиферации [3]. Как показали результаты предыдущих исследований, гиперэкспрессия гена *PRL-3* связана с плохим прогнозом при ряде злокачественных опухолей [4–6], что

позволило рассматривать этот ген как маркер раннего метастазирования. Очевидно, определение экспрессии *PRL-3* у пациентов с резектабельным раком желудка может помочь в прогнозировании прогрессирования заболевания, а следовательно, и в разработке способов профилактики его прогрессирования. На сегодняшний день отсутствует единое мнение в отношении возможности использования *PRL-3* для этих целей. Наряду с сообщениями о более агрессивном течении рака желудка при гиперэкспрессии гена *PRL-3* в первичной опухоли [2, 7] высказываются предположения об отсутствии какой-либо связи между экспрессией данного гена и общей выживаемостью [5, 6], что обосновывает актуальность настоящего исследования.

Цель данного исследования – определить прогностическую значимость экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах различной локализации в развитии прогрессирования заболевания, включая перитонеальную диссеминацию, после хирургического лечения рака желудка.

Материалы и методы исследования. Материалом для исследования являлись образцы первичной опухоли (аденокарциномы желудка) и париетальной брюшины обеих куполов диафрагмы, боковых каналов, гипогастриальной области и малого таза 52 радикально оперированных пациентов в возрасте от 20 до 70 лет, страдающих раком желудка IIА–IIIС стадий (табл. 1).

Молекулярно-генетическое исследование экспрессии гена *PRL-3* проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени на амплификаторе iQ5 (Bio-Rad, США) с использованием реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва) согласно инструкции производителя. Степень очистки и концентрацию РНК измеряли с помощью спектрофотометра Varian Cary 50 (Agilent, США). Обратную транскрипцию осуществляли с помощью набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Invitrogen, США) согласно инструкции производителя. В работе использованы специфические олигонуклеотидные праймеры и флуоресцентно-меченые (FAM-BHQ1) TaqMan зонды компании-производителя ОДО «Прайм-тех» (Республика Беларусь): прямой праймер – GGGACTTCTCAGGTCGTGTC; обратный праймер – AGCCCCGTACTTCTTCAGGT; TaqMan зонд – FAM-TGGAGGTGAGCTACAAACACATGCG-BHQ1 [8].

Т а б л и ц а 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Степень распространения опухолевого процесса/медиана наблюдений до события	К-во пациентов			
	всего	при прогрессировании заболевания	при прогрессировании заболевания с формированием диссеминации	в том числе умерших от прогрессирования опухолевого процесса
pT4a-bN2-3M0	22	14 (63,6 %)	9 (40,9 %)	7 (31,8 %)
pT4a-bN1M0	6	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)	1 (16,7 %)
pT4a-bN0M0	8	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)	1 (12,5 %)
pT1-3N0-3M0	16	4 (25,0 %)	2 (12,5 %)	3 (18,8 %)
Всего	52	20 (38,5 %)	13 (25 %)	8 (23,1 %)
Медиана наблюдений до события*, дни		198	174	269
Медиана наблюдений**, дни		689	690	703

П р и м е ч а н и е. * – для пациентов с зарегистрированным прогрессированием заболевания; ** – для пациентов со стабилизацией процесса.

В качестве референсного гена применяли *SCARNA5* [9]. Для нормализации использовали усредненные значения Ср (кроссинг поинт) образцов ткани желудка, не имеющих признаков морфологического изменения. Для получения значений Ср применяли метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов [10]. В аналитической процедуре оценки экспрессии гена *PRL-3* на париетальной брюшине использовано максимальное из определенных значений экспрессии *PRL-3* для верхнего отдела брюшной полости (оба купола диафрагмы, оба боковых канала) и для нижнего отдела брюшной полости (малый таз, гипогастрий).

Количественные показатели экспрессии гена *PRL-3* подчинялись закону нормального распределения (критерий Шапиро–Уилка, $p > 0,05$) и представлены средним и стандартным отклонением (SD). Частотные характеристики выборки выражены количественными и процентными

величинами. Анализ влияния уровня экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах различных локализаций и степени распространенности опухолевого процесса, описываемой категориями Т и N, на характер прогрессирования заболевания проводили с помощью лог-ранк критерия. Расчет уровня экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах, ассоциированного с неблагоприятным исходом, выполняли на основе алгоритма максимального ранга и статистики [11]. В многофакторный анализ риска развития перитонеальной диссеминации, который проводили также на основе регрессии пропорциональных рисков Кокса [12], наряду с категориями pT и pN, описывающими степень распространенности опухолевого процесса, включали показатель экспрессии гена *PRL-3*. Отношения рисков (ОР) рассчитывали как экспоненциальное преобразование соответствующих коэффициентов регрессии. Доверительные интервалы для ОР рассчитывали как экспоненциальное преобразование соответствующих доверительных интервалов коэффициентов регрессии.

Все расчеты производили в статистическом пакете R, версия 3.1.3, с использованием пакетов *survival* [13] и *maxstat* [14]. Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При оценке отдаленных результатов лечения установлено, что прогрессирование заболевания (в том числе с формированием канцероматоза) наблюдалось при любой распространенности опухолевого процесса, в том числе и при отсутствии инвазии серозной оболочки (табл. 1). Как известно, распространение опухоли на серозную оболочку (pT4a) или переход ее на соседние структуры (pT4b) является фактором риска развития перитонеальной диссеминации [2]. В то же время наличие менее распространенного опухолевого процесса (pT1-3) не предотвратило формирование канцероматоза и ухудшение отдаленных результатов лечения. При оценке показателей кумулятивной выживаемости в подгруппах, разделенных по критерию pT (pT1-3 против pT4a-b) лог-ранговые критерии для выживаемости, свободной от прогрессирования, и выживаемости, свободной от диссеминации, составили 0,113 и 0,170 соответственно (рис. 1).

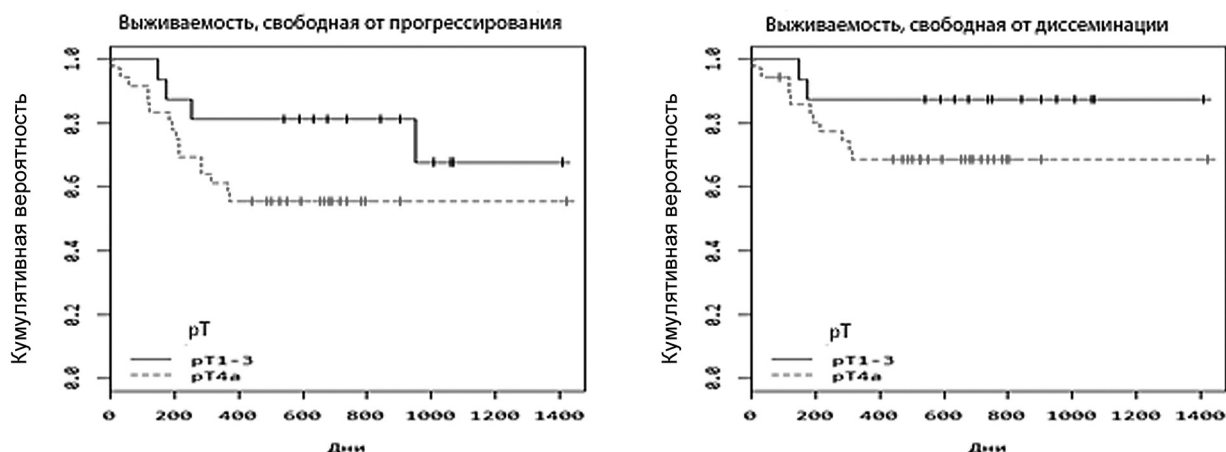


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость пациентов с резектабельным раком желудка при различной степени инвазии (pT) стенки желудка

Напротив, степень метастатического поражения регионарного лимфоколлектора оказывала влияние на отдаленные результаты лечения – увеличение степени метастатического поражения (pN2-3) привело к ухудшению показателей свободной от прогрессирования ($p_{\log\text{-rank}} = 0,002$) и свободной от диссеминации ($p_{\log\text{-rank}} = 0,042$) выживаемости (рис. 2).

Возможным объяснением может быть более интенсивное поступление опухолевых клеток в свободную брюшную полость из пересеченных лимфатических сосудов в процессе выполнения лимфодиссекции у пациентов с pN2-3, что увеличивает риск и частоту развития диссеминации опухоли по брюшине [15, 16]. Вторым возможным объяснением является более интенсивная (в сравнении с pN0-1) гематогенная диссеминация опухолевых клеток в случае более распространенного опухолевого процесса, соответствующего pN2-3.

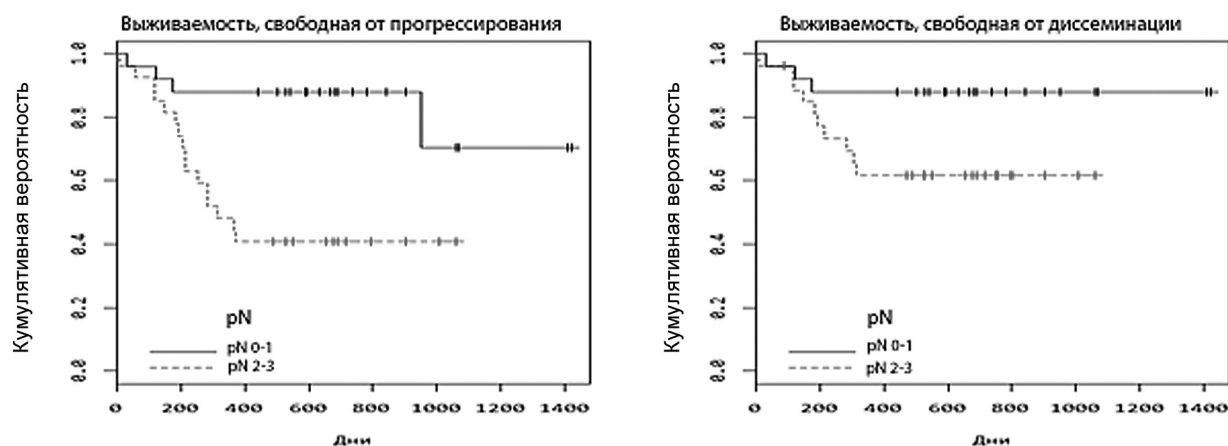


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость у пациентов с резектабельным раком желудка при различной степени метастатического поражения (pN) регионарного лимфоколлектора

Если рассматривать возможность использования для прогнозирования указанные выше категории pT и pN, то в отношении pT можно заключить, что отсутствие статистически значимых различий в показателях кумулятивной выживаемости, свободной от прогрессирования и свободной от диссеминации, может свидетельствовать о недостаточной прогностической значимости категории pT. В сравнении с категорией pT категория pN в нашем исследовании лучше прогнозировала клиническое течение заболевания после хирургического лечения. Однако, как следует из информации, приведенной в табл. 1, использование только этих данных лишь приблизительно позволяет оценить возможность прогрессирования заболевания, поскольку даже при массивном метастатическом поражении регионарного лимфоколлектора имели место случаи стабилизации процесса в отсутствие адъювантного лечения. То есть, в одних случаях этот процесс ограничивался формированием регионарных лимфогенных метастазов, а в других он приобретал характер системного заболевания с развитием отдаленных лимфогематогенных и/или имплантационных метастазов. Это свидетельствует о том, что возможность системного прогрессирования заболевания определяется особенностями биологии аденокарциномы каждого конкретного пациента, а именно наличием так называемого «агрессивного» фенотипа последней, обуславливающего высокую склонность к метастазированию. Это послужило основанием для оценки возможностей использования уровня экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах различной локализации для прогнозирования клинического течения заболевания после проведения хирургического лечения.

Для оценки возможности использования *PRL-3* в качестве предиктора течения заболевания нами определены значения его экспрессии в биоптатах различной локализации и их взаимосвязь с клиническим течением заболевания (табл. 2).

Т а б л и ц а 2. Экспрессия гена *PRL-3* у пациентов с резектабельным раком желудка в биоптатах различной локализации

Анализируемый биоптат	Экспрессия гена <i>PRL-3</i> в биоптатах, отн. ед. (среднее – SD)
Первичная опухоль ($n = 36$)	4,9 (2,9)
Париетальная брюшина диафрагмы и боковых каналов ($n = 29$)	4,1 (3,5)
Париетальная брюшина малого таза ($n = 33$)	3,6 (3,5)

Из 36 пациентов с экспрессией *PRL-3* в первичной опухоли у 15 (41,7 %) отмечалось прогрессирование заболевания в том или ином варианте. Аналогичным образом из 29 пациентов с экспрессией *PRL-3* в париетальной брюшине диафрагмы и боковых каналов прогрессирование заболевания наблюдалось у 11 (37,9 %), а из 28 пациентов с экспрессией *PRL-3* в париетальной брюшине малого таза и гипогастрия – у 12 (42,9 %).

При оценке влияния уровня экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах различной локализации на развитие прогрессирования заболевания (вне зависимости от его варианта – отдаленные лимфогематогенные метастазы или диссеминация опухоли по брюшине) по результатам однофакторного анализа какой-либо зависимости не установлено. Однако при оценке влияния экспрессии гена *PRL-3* на формирование канцероматоза брюшины установлено, что высокие значения экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах париетальной брюшины диафрагмы и боковых каналов увеличивали риск развития диссеминированного поражения брюшины после хирургического лечения, что негативно повлияло на отдаленные результаты лечения (табл. 3, рис. 3).

Т а б л и ц а 3. Пороговый уровень экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах различной локализации для оценки риска развития перитонеальной диссеминации после хирургического лечения рака желудка по результатам однофакторного анализа

Анализируемый биоптат	К-во наблюдений/ к-во событий	Результаты однофакторного анализа		
		Пороговый уровень экспрессии <i>PRL-3</i> , отн. ед.	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)
Первичная опухоль	36/12	–	NS	–
Париетальная брюшина диафрагмы и боковых каналов	29/9	≤ 2	0,018	6,7 (1,4–32,2)
Париетальная брюшина малого таза и гипогастрия	28/10	–	NS	–

П р и м е ч а н и е. NS – различия статистически незначимы.

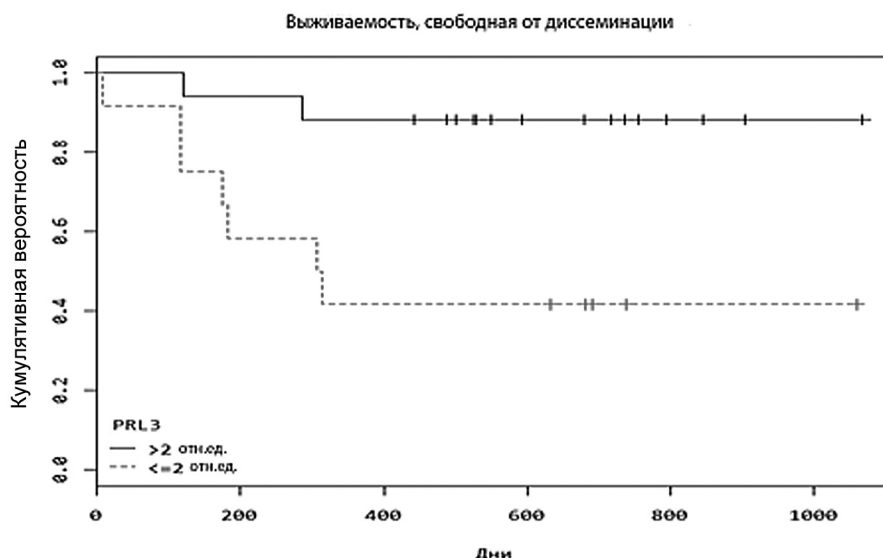


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость, свободная от диссеминации, у пациентов с резектабельным раком желудка при различной экспрессии гена *PRL-3* в париетальной брюшине диафрагмы и боковых каналов ($p_{\log\text{-rank}} = 0,007$)

Показатели, статистически значимо влиявшие на характер прогрессирования по результатам однофакторного анализа, были включены в многофакторный анализ. По результатам последнего установлено, что риск развития диссеминированного поражения брюшины после радикального хирургического лечения рака желудка в 7,3 раза выше у пациентов, у которых уровень экспрессии гена *PRL-3* в париетальной брюшине верхних отделов брюшной полости превышает установленное в данном исследовании пороговое значение (≤ 2 отн. ед.) (табл. 4).

Согласно данным, представленным в табл. 4, традиционно применяющиеся для прогнозирования клинического течения заболевания категории *pT* и *pN* классификации *pTNM* не продемонстрировали прогностической значимости в настоящем исследовании. Это подтверждает мнение N. Dai и соавт. (2009) [1] о недостаточной адекватности использования классификации *pTNM* для прогнозирования клинического течения заболевания у пациентов, страдающих

Т а б л и ц а 4. Многофакторный анализ (Кокс-регрессия) зависимости прогрессирования заболевания с развитием перитонеальной диссеминации от уровня экспрессии гена *PRL-3* и степени распространенности опухолевого процесса

Показатели, ассоциированные с неблагоприятным исходом	Результаты регрессионного анализа		
	β	<i>p</i>	ОР (95 % ДИ)
Пороговый уровень экспрессии <i>PRL-3</i> в париетальной брюшине диафрагмы и боковых каналов ≤ 2 отн. ед.	1,99	0,017	7,3 (1,4–37,4)
pN2-3 против pN0-1	0,61	0,483	1,8 (0,3–10,3)
pT4 против pT1-3	1,25	0,273	3,5 (0,3–33,1)

раком желудка II–III стадии. В то же время результаты многофакторного анализа свидетельствуют о том, что определение экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах париетальной брюшины диафрагмы и боковых каналов позволяет прогнозировать перитонеальную диссеминацию при наличии в них уровня экспрессии ≤ 2 отн. ед. Следует обратить внимание на тот факт, что приведенное выше значение экспрессии гена *PRL-3* отмечалось в биоптатах париетальной брюшины не только у пациентов с инвазией опухоли серозной оболочки (pT4a-b) и имеющих высокий риск прогрессирования с формированием канцероматоза [2], но и у лиц, у которых инвазия опухоли серозной оболочки (pT1-3) отсутствовала. Следовательно, с учетом результатов проведенного нами многофакторного анализа, определение экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах париетальной брюшины для прогнозирования прогрессирования рака желудка после хирургического лечения представляется более целесообразным, чем традиционно используемые для этой цели категории классификации pTNM.

В доступной нам литературе сведений о результатах влияния экспрессии гена *PRL-3* в париетальной брюшине на выживаемость, свободную от диссеминации, нами не обнаружено. Приведенные нами данные представляют интерес потому, что в исследование были включены только пациенты без макроскопических признаков перитонеальной диссеминации. Принимая во внимание тот факт, что экспрессия *PRL-3* наблюдается преимущественно в опухолевой ткани [17], можно предположить, что у обследованных нами пациентов имела место субклинически протекающая перитонеальная диссеминация, в последующем реализовавшаяся клинически только у лиц с высоким уровнем экспрессии гена *PRL-3*, определенного в настоящем исследовании как пороговый. Следует отметить, что развитие данного варианта прогрессирования отмечалось при любой распространенности опухолевого процесса, в том числе у пациентов, традиционно считающихся наименее угрожаемыми по данному варианту прогрессирования (без инвазии опухолью серозной оболочки желудка). При этом фактором, определяющим неблагоприятный в плане формирования канцероматоза прогноз, выступала только экспрессия *PRL-3* на париетальной брюшине диафрагмы и боковых каналов.

О взаимосвязи экспрессии гена *PRL-3* в первичной опухоли с развитием перитонеальной диссеминации сообщали многие авторы [7, 18], однако ни в одном из исследований не отмечено влияния *PRL-3* на выживаемость. Так, подавление экспрессии гена *PRL-3* в эксперименте *in vivo* приводило к торможению роста диссеминатов на париетальной брюшине [18]. Z. R. Li и соавт. (2007) [7] сообщили о том, что уровень экспрессии гена *PRL-3* в первичной опухоли коррелировал с частотой развития перитонеальной диссеминации. Согласно результатам проведенного авторами исследования, уровень экспрессии гена *PRL-3* в клинически определяемых диссеминатах выше такового в первичной опухоли, что соответствует полученным нами результатам. По мнению Z. R. Li и соавт. (2007) [7], биохимические механизмы влияния *PRL-3* на развитие диссеминации опухоли по брюшине нуждаются в уточнении. Возможно, гиперэкспрессия гена *PRL-3* сопровождается увеличением подвижности опухолевых клеток и их способности к инвазии, что в целом располагает к формированию отдаленных метастазов, включая имплантационные [19].

Заключение. Таким образом, результаты проведенных нами исследований свидетельствуют о том, что оценка экспрессии гена *PRL-3* в биоптатах париетальной брюшины диафрагмы и боковых каналов может использоваться для прогнозирования развития канцероматоза после ради-

кального хирургического лечения рака желудка. Наличие экспрессии, превышающей пороговое значение, определенное в данном исследовании, свидетельствует о высоком риске формирования перитонеальной диссеминации и может использоваться для персонифицированного подхода при определении показаний для адъювантной интраперитонеальной химиотерапии у пациентов, которые страдают раком желудка и у которых распространенность опухолевого процесса соответствует pT1-4N0-3M0 и высок риск данного варианта прогрессирования заболевания.

Список использованной литературы

1. Expression of phosphatase regenerating liver 3 is an independent prognostic indicator for gastric cancer / N. Dai [et al.] // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, N 12. – P. 1499–1505.
2. Prognosis of phosphatase of regenerating liver 3 expression in gastric cancer: a meta-analysis / L. Hu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2013. – Vol. 8 (10): e76927. doi: 10.1371/Journal.pone.0076927.
3. *Al-Aidaroos, A. Q.* PRL-3 phosphatase and cancer metastasis / A. Q. Al-Aidaroos, Q. Zeng // *J. Cell. Biochem.* – 2010. – Vol. 111. – P. 1087–1098.
4. Prognostic value of PRL-3 overexpression in early stages of colonic cancer / X. Xing [et al.] // *Histopathology.* – 2009. – Vol. 54. – P. 309–318.
5. PTP4A3 (PRL-3) expression correlate with lymphatic metastases in gastric cancer / A. Pryczynicz [et al.] // *Folia Histochem. Cytobiol.* – 2010. – Vol. 48, N 4. – P. 632–636.
6. High PRL-3 expression in human gastric cancer is a marker of metastasis and grades of malignancies: an in situ hybridization study / U. A. Miskad [et al.] // *Virchows Arch.* – 2007. – Vol. 450, N 3. – P. 303–310.
7. Association of tyrosine PRL-3 phosphatase protein expression with peritoneal metastasis of gastric carcinoma and prognosis / Z. R. Li [et al.] // *Surg. Today.* – 2007. – Vol. 37. – P. 646–651.
8. Overexpression and involvement in migration by the metastasis-associated phosphatase PRL-3 in human myeloma cells / F. Unn-Merete [et al.] // *Blood.* – 2008. – Vol. 111, N 2. – P. 806–815.
9. Standardized determination of real-time PCR efficiency from a single reaction set-up / A. Tichopad [et al.] // *Nucl. Acids Res.* – 2003. – Vol. 31, N 20. – e122. doi: 10.1093/nar/gng122.
10. Application of housekeeping npcRNAs for quantitative expression analysis of human transcriptome by real-time PCR / Ch. R. Galiveti [et al.] // *RNA.* – 2010. – Vol. 16, N 2. – P. 450–461.
11. Assessment of optimally selected prognostic factors / B. Lausen [et al.] // *Biometr. J.* – 2004. – Vol. 46, N 3. – P. 364–374.
12. *Therneau, T.* A package for survival analysis in S_ version 2.38 [Электронный ресурс] / T. Therneau. – 2015. – Mode of access: <http://CRAN.R-project.org/package=survival>. – Date of access: 12.02.2016.
13. *Andersen, P.* Cox's regression model for counting processes, a large sample study / P. Andersen, R. Gill // *Annals of Statistics.* – 1982. – Vol. 10. – P. 1100–1120.
14. *Hothorn, T.* Maxstat: maximally selected rank statistics. R package version 0.7-22 [Электронный ресурс] / T. Hothorn. – 2015. – Mode of access: <http://CRAN.R-project.org/package=maxstat>. – Date of access: 18.02.2016.
15. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis / T. Marutsuka [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2003. – Vol. 9. – P. 678–685.
16. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection / Y. Kodera [et al.] // *J. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 72. – P. 60–65.
17. Phosphatase of regenerating liver-3 as a prognostic biomarker in histologically node-negative gastric cancer / A. Ooki [et al.] // *Oncol. Reports.* – 2009. – Vol. 21. – P. 1467–1475.
18. Inhibition of PRL-3 gene expression in gastric cancer cell line SGC7901 via microRNA suppressed reduces peritoneal metastasis / Z. Li [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2006. – Vol. 348. – P. 229–237.
19. Phosphatase of regenerating liver-3 promotes motility and metastasis of mouse melanoma cells / X. Wu [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 164, N 6. – P. 2039–2054.

Поступила в редакцию 04.06.2016