

ОСТРОФАЗОВЫЕ БЕЛКИ ПЛАЗМЫ КРОВИ В ПРОЦЕССЕ ПОДГОТОВКИ К ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНОЙ РЕЗЕКЦИИ ПРИ РАКЕ ГОЛОВКИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М.

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Изучена динамика общей активности трипсиновых протеиназ, общего калликреина и универсальных ингибиторов плазмы крови в период подготовки больных раком головки поджелудочной железы (РГПЖ, T₂₋₄N₀M₀) к панкреатодуоденальной резекции (ПДР). После каждого из двух этапов подготовительных процедур рост ингибиторной емкости крови наблюдался только в 1-е сутки при сохранении и активации протеолиза. Значимое снижение активности протеиназ в плазме крови формировалось к концу второй недели после аппаратного плазмафереза (АПФ). Непосредственно перед ПДР, на 30-е сутки после АПФ, протеиназо-ингибиторный дисбаланс восстанавливался. Осложнения после ПДР могут быть связаны с наблюдаемым дисбалансом в отношениях «фермент—фермент» и «фермент—ингибитор» системы трипсиноподобных протеиназ. Учитывая приведенные результаты, при составлении плана подготовительных процедур и сроков ПДР следует ориентироваться на срок не позднее 10–14-го дня после АПФ.

Ключевые слова: подготовка к оперативному лечению рака поджелудочной железы, острофазовые белки плазмы крови

ACUTE PHASE PLASMA PROTEINS IN PREPARATION FOR PANCREATODUODENAL RESECTION IN PANCREATIC HEAD CANCER

Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Mezentsev S.S., Gaziev U.M.

¹Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Dynamics of general activity of trypsin proteinases, total kallikrein and universal blood plasma inhibitors during preparation of patients with cancer of the pancreatic head (CPH, T₂₋₄N₀M₀) for pancreaticoduodenal resection (PDR) was studied. After each of the two phases of preparatory procedures, an increase in inhibitory capacity of blood was observed on day 1 only with maintenance and activation of proteolysis. Significant decrease in proteinase activity in blood plasma developed by the end of the second week after automated plasmapheresis (APP). Proteinase-inhibitor imbalance was restored on day 30 after APP and immediately before PDR. Complications after PDR can be associated with enzyme-enzyme and enzyme-inhibitor imbalance in the system of trypsin-like proteinases. Taking into account the above results, in planning the preparatory procedures and PDR time one should consider period not later than day 10–14 after APP.

Keywords: preparation for surgical treatment of pancreatic cancer, acute phase plasma proteins

Ведущую роль в острофазовом ответе играют изменения в протеолитических медиаторных системах крови: калликреин-кининовой, комплемента, свертывания и фибринолиза. Они составляют единую полисистему крови и практически полностью состоят из трипсиноподобных сериновых протеиназ, имеющих преимущество в биохимических взаимодействиях в связи с небольшими энергетическими затратами [5, 10]. Протеиназы трипсинового типа серинового ряда включают большой перечень узко- и широкоспециализированных белков, которые содержатся в крови и тканях, освобождаются из клеток при дегрануляции. Важность исследования сериновых протеиназ обусловлена тем, что они оказывают влияние на ряд важнейших биохимических систем в плазме крови,

клетках и эндотелии, а также в клетках тканей и могут играть решающую роль в воспалении, которое сопровождается многими патологическими процессами, в том числе онкологическими. Практически все воспалительные реакции опосредованы действием токсинов, медиаторов различной природы и характеризуются совокупностью процессов эндотоксикоза с переходом в полиорганную недостаточность [9]. В процессе формирования синдрома системного воспалительного ответа организм теряет способность его регулировать. Причины этого пока не выяснены.

Для более полной характеристики метаболизма сериновых протеиназ крови в условиях подготовки больных к панкреатодуоденальной резекции (ПДР) большое значение имеют исследования белков-ингибиторов, регулирующих протеолиз. Особого внимания заслуживает определение α -2-макроглобулина (α_2 М) и α -1-протеиназного ингибитора (α_1 ПИ), поскольку первый – универсальный ингибитор практически всех известных протеиназ (сериновых, тиоловых, кислых, металлопротеиназ) с наибольшим сродством к калликреину, плазмину и эластазе, а второй обеспечивает 90% ингибиторной емкости крови, контролируя трипсиноподобные, гранулоцитарные и другие протеиназы (плазмин, трипсин, ренин, эластазу, коллагеназу, факторы свертывания, калликреин и др.) с наименьшим сродством к калликреину. Синтез трипсиновых протеиназ и обоих ингибиторов осуществляется в основном в печени, в меньшей степени – в поджелудочной железе и клетках крови. Оба ингибитора являются индикаторами острой фазы воспаления наряду с быстрореагирующими сериновыми протеиназами [7, 10].

Цель работы

Изучение динамики общей активности трипсиновых протеиназ, основных кининогеназ и универсальных ингибиторов плазмы крови в период подготовки больных раком головки поджелудочной железы (РГПЖ) к ПДР.

Материалы и методы исследования

Использовались методы клинического наблюдения, биохимических исследований и статистического анализа в Microsoft Office Excel 2010. Разрешение этического комитета РНИОИ на использование крови пациентов для научных целей получено перед началом работы. Исследовалась цитратная плазма крови от 39 больных РГПЖ, поступивших на лечение в РНИОИ и ранее перенесших чрескожную чреспеченочную холангиостомию (ЧЧХС) по Сельдингеру по поводу механической желтухи (МЖ), вызванной РГПЖ (22 мужчины, 17 женщин, 45–76 лет, T₂₋₄N₀M₀). Аппаратный плазмоферез (АПФ) проводился вторым этапом подготовки к ПДР, плазма крови исследовалась после процедуры: в 1-е, 14-е, 30-е сутки (непосредственно перед ПДР), а также в 1-е сутки после ПДР. Кинетику

ферментативных реакций ККС плазмы крови до и после ЧЧХС определяли по скорости гидролиза этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина и гиппурил-L-лизина, активность ингибиторов – методами ИФА с использованием стандартных тест-наборов. Полученные данные сравнивали с результатами исследования плазмы крови 39 практически здоровых доноров. Достоверность различий оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, принимая $p \leq 0,05$ как статистически значимый.

Результаты и их обсуждение

Первым этапом подготовки больных к ПДР являлась ЧЧХС, результаты которой освещены ранее [8]. Следующим этапом (через 2 недели) проводили АПФ, через 1 месяц – ПДР. В настоящем сообщении в таблицах 1, 2, 3 представлены результаты исследования трипсиновых протеиназ, калликреин-кининовой системы (ККС) и универсальных ингибиторов плазмы крови за период с 1-х суток после АПФ до 1-х суток после ПДР включительно.

Из анализа протеолиза и кининогенеза очевидно, что процедура АПФ не снижала их активности, данные 1-х суток наблюдения свидетельствуют о достоверном усилении этих процессов сравнительно с первым этапом подготовки. Исключение составила КОП, которая практически не менялась сравнительно с 1-ми сутками после ЧЧХС. Последствия МЖ были ликвидированы ЧЧХС, состояние больных улучшилось, АПФ должен был завершить результат. Вопреки нашим ожиданиям после детоксикации обнаружено резкое усиление протеолиза (табл. 1). Анализ активности ферментов в 1-е сутки после процедуры показал сохранение их дисбаланса (табл. 3). В изменениях коэффициентов «общие трипсиновые протеиназы/общий калликреин» (ОТП/ОК) и «общий прекалликреин/общий калликреин» (ОПК/ОК) достоверных различий с предыдущим сроком не установлено, только ОК/КОП – достоверно повышался за счет роста общего калликреина. С точки зрения многофакторной активации калликреин-кининовой системы (ККС) это объяснимо, поскольку в циркуляции еще сохранялись активирующие белки, иммунные комплексы, раковые токсины, клетки крови и т.д.

Таблица 1

Трипсиновые протеиназы и кининовая система в плазме крови больных раком поджелудочной железы

Показатели	Здоровые доноры	После ЧЧХС (1-е сутки)	1-е сутки после плазмафереза	14 дней после АПФ	30 дней после АПФ, перед ПДР	1-е сутки после ПДР
№	1	2	3	4	5	
ТП мЕ/мл	247,3±16,5	482,7±32,2 ¹	710,8±41,8 ^{1,2}	199,3±12,5 ^{1,2,3}	2416±134,2 ^{1,2,3,4}	2551±134,3 ^{1,2,3,4}
ОТП мЕ/мл	279,0±17,4	605,4±37,8 ¹	846,0±41,3 ^{1,2}	504,0±31,5 ^{1,2,3}	2745±152,5 ^{1,2,3,4}	2765±131,7 ^{1,2,3,4}
ОПК мЕ/мл	362,8±22,7	292,9±20,9 ¹	304,4±27,5	304,7±24,3	998,4±58,7 ^{1,2,3,4}	556,2±29,3 ^{1,2,3,4,5}
ОКмЕ/мл	31,74±2,3	111,6±8,6 ¹	135,2±9,7 ^{1,2}	228,3±16,3 ^{1,2,3}	329,2±21,4 ^{1,2,3,4}	213,7±13,4 ^{1,2,3, 5}
КОП мкМ/мл	0,865±0,07	0,755±0,06	0,667±0,05 ¹	0,719±0,05	0,807±0,06 ⁴	0,739±0,05

Таблица 2

Универсальные ингибиторы плазмы крови больных раком поджелудочной железы

Показатели	Здоровые доноры	После ЧЧХС (1-е сутки)	1-е сутки после плазмафереза	14 дней после АПФ	30 дней после АПФ, перед ПДР	1-е сутки после ПДР
№	1	2	3	4	5	
а-2МИЕ/мл	5,104±0,3	8,558±0,6 ¹	8,949±0,6 ¹	11,43±0,8 ^{1,2,3}	12,67±0,8 ^{1,2,3}	9,795±0,7 ^{1, 4,5}
а-1ПИ ИЕ/мл	24,97±1,7	31,88±1,7 ¹	30,76±1,6 ¹	19,73±1,2 ^{1,2,3}	13,04±0,9 ^{1,2,3,4}	23,37±1,5 ^{2,3,4,5}

Примечание к таблицам 1 и 2: достоверность определяли к каждому предыдущему сроку исследования и плазме крови доноров ($p \leq 0,05$). Индекс достоверности соответствует номеру колонки, с которой сравнивали цифровые данные.

Таблица 3

Баланс «фермент/фермент» и «фермент/ингибитор»
в плазме крови больных раком поджелудочной железы

Сроки исследования	№	ОТП/ОК	ОПК/ОК	ОК/КОП	ОК/ α -2М	ТП/ α -1ПИ
Здоровые доноры	1	8,8±0,6	11,4±0,9	36,7±2,5	6,2±0,5	11,2±0,9
После ЧЧХС (1-е сутки)	2	5,4±0,6 ¹	2,6±0,2 ¹	148±10,6 ¹	13,0±1,2 ¹	15,4±1,3 ¹
1-е сутки после плазмафереза	3	6,3±0,5 ¹	2,3±0,2 ¹	203±12,7 ^{1,2}	15,1±1,1 ¹	23,1±1,5 ^{1,2}
14 дней после плазмафереза	4	2,2±0,2 ^{1,2,3}	1,3±0,1 ^{1,2,3}	318±19,9 ^{1,2,3}	20,0±1,4 ^{1,2,3}	10,1±0,7 ^{2,3}
через 1 месяц перед ПДР	5	8,3±0,6 ^{2,3,4}	3,1±0,2 ^{1,2,3,4}	408±19,4 ^{1,2,3,4}	26,1±1,6 ^{1,2,3,4}	185±9,7 ^{1,2,3,4}
1-е сутки после ПДР		12,9±0,8 ^{1,2,3,4,5}	2,6±0,2 ^{1, 3,4,5}	289±16,1 ^{1,2,3, 5}	21,8±1,5 ^{1,2,3, 5}	109±5,7 ^{1,2,3,4,5}

Примечание к таблице 3: достоверность различий определяли к каждому предыдущему сроку исследования и плазме крови доноров ($p < 0,05$). Индекс достоверности соответствует номеру строки, с которой сравнивали цифровые данные.

Вне организма в процессе осуществления АПФ при общем положительном действии детоксикации отрицательно заряженные поверхности оказывали активирующее действие на калликреины и остальные острофазовые белки [7, 10]. Не исключена травма клеток крови, которые возвращались в организм [12], что также влияет на состояние белков крови. Положительным моментом можно было бы считать сохранение содержания ОПК в 1-е сутки после АПФ и дальнейшее его увеличение (табл. 1). Тем не менее при возросшей активности ОК, постоянной активности кининазы 1 (карбоксипептидазы N, КОП) количество свободного брадикинина и время его существования в крови возрастало, что влекло за собой вполне определенные последствия: падение АД, увеличение кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла, изменение реологических свойств крови, нарушение барьерных функций тканей, активацию и дегрануляцию лейкоцитов и т.д.

Метаболические нарушения ферментов, нарушение барьерных функций тканей и органов в результате изменения гемодинамики и микроциркуляции, нарушение детоксикационной функции печени в силу МЖ и ее последствий вкуче ведут к токсемии, что вновь усугубляет картину ферментных нарушений [3, 9]. В результате даже после ЧЧХС и при успешном проведении АПФ процесс идет по замкнутому кругу, это подтверждают и результаты настоящего исследования.

ПДР планировалась через 1 месяц после АПФ, и в течение этого времени, кроме 1-х суток, проведены еще две регистрации состояния метаболизма острофазовых белков крови у пациентов, находившихся под наблюдением, – в 14- и 30-дневный сроки. Через 2 недели после АПФ общая активность трипсиновых протеиназ резко снижалась при сохранении нормального запаса ОПК и росте ОК. Процентное содержание активных калликреинов в ОТП возрастало до 45,3% при значительном снижении остальных протеиназ (табл. 1). Трипсиновые протеиназы без учета калликреинов (ТП) были достоверно менее активны, чем в норме, что, несомненно, являлось положительным признаком. Повышение ОТП в этот срок состоялось исключительно за счет увеличения общего калликреина. Мы предполагаем, что снижение активности протеолиза началось ранее, скорее всего на 7–10-е сутки после АПФ, когда завершаются адаптационные процессы после проведенного лечебного мероприятия, а на 14-й день наступил максимально возможный при патологии «покой» в белковом метаболизме. Однако при наличии злокачественного процесса эта ситуация не могла стабилизироваться, поскольку продолжалось воздействие опухоли на организм, и это доказывают последующие наблюдения.

Накануне ПДР, через 30 дней после АПФ, наблюдался резкий рост активности протеолиза, причем активация шла как со стороны калликреинов, так и остальных трипсиновых протеиназ (табл. 1). Запасы ОПК также резко возросли, но КОП по-прежнему не изменялась. Наблюдаемые изменения в системе протеолиза способствовали увеличению в кровотоке количества вазоактивных веществ (в данном случае кининов), это вело к дальнейшим изменениям кровообращения, микроциркуляции, повышению проницаемости сосудистой стенки, угнетению тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, что углубляет эндотоксикоз. В 1-е сутки после ПДР в небольшой степени снижалась только активность системы ОПК—ОК, все остальные ферменты оставались без изменений, коэффициенты ферментативного баланса удерживались на патологическом уровне (табл. 1, 3).

Анализ системы универсальных ингибиторов показал непродолжительное время стабильно повышенной ингибиторной емкости крови: в 1-е сутки после АПФ (это 15-й день после ЧЧХС) она еще сохранена (табл. 2). В последующие сроки наблюдения только $\alpha_2\text{M}$ оставался увеличенным, а содержание $\alpha_1\text{ПИ}$ постепенно и достоверно снижалось, не достигая даже фоновых [8] значений перед ПДР и возрастая до нормы в 1-е сутки после ПДР.

Сохранение в циркуляции $\alpha_2\text{M}$ на высоком уровне в течение всего наблюдения (табл. 2) хотелось бы считать положительным признаком, повышающим потенциал эндогенной защиты через связывание калликреина, плазмина, трипсина, эластазы, коллагеназ,

металлопротеиназ и других ферментов. Однако существуют данные о способности злокачественных опухолей синтезировать и выделять в окружающую среду собственный $\alpha_2\text{M}$, защищающий опухоль от атак иммунной системы [4]. В этой связи достоверное снижение ингибитора в 1-е сутки после ПДР подтверждает его «опухоловое» происхождение и вряд ли может рассматриваться как свидетельство защиты организма, тем более что общая ингибиторная емкость не соответствовала высокой активности протеолиза: коэффициенты $K/\alpha_2\text{M}$ и $\text{ТП}/\alpha_1\text{ПИ}$ в этот срок многократно превышали нормативные значения (табл. 3).

Белок $\alpha_1\text{ПИ}$ – положительный реактант острой фазы воспаления, ингибитор тромбина, плазмина, трипсина, химотрипсина и некоторых ферментов системы свертывания [1, 5]. Его количество увеличивается при воспалительных заболеваниях, распаде клеток. Угнетение функциональной активности печени, ее детоксикационной функции сопровождается снижением уровня $\alpha_1\text{ПИ}$ в крови [2]. Считается, что недостаток этого белка способствует переходу острых заболеваний в хронические, прогрессии злокачественных заболеваний [1, 6, 11]. В данном случае снижение количества $\alpha_1\text{ПИ}$ через 1 месяц после АПФ, непосредственно перед ПДР (табл. 2), может способствовать хронизации эндотоксемии, что снизит эффективность эндогенной защиты во время и после ПДР, усугубит тяжесть состояния больного, возможно, создаст условия для развития осложнений.

В итоге, после каждого из двух этапов подготовительных процедур больных РГПЖ (ЧЧХС и АПФ) рост ингибиторной емкости крови наблюдался только в 1-е сутки, при сохранении [8] и активации (табл. 1, 2) протеолиза.

Печень является центральным органом детоксикации в организме, так как осуществляет преобразование токсичных веществ в нетоксичные метаболиты благодаря процессам гидролиза, окисления-восстановления, конъюгации, происходящих в гепатоцитах. Нарушения функций последних, вызванные МЖ, сохраняются в течение длительного времени и **после** ее устранения. Обнаруженные нами ранние положительные изменения белкового состава крови связаны с реакцией острофазовых белков, свидетельствующей о самом начале адаптационных процессов на молекулярном уровне [5]. Далеко не всегда организм-опухоленоситель может сохранить стабильность адаптационно-защитных систем собственными силами. Только комплексная детоксикация с коррекцией гомеостаза может разорвать замкнутый круг формирования эндотоксикоза, уменьшить количество осложнений и летальность. Детоксикационная терапия при подготовке больных к ПДР должна быть направлена на восстановление и усиление функции основного органа

детоксикации, что в первую очередь проявляется на молекулярном уровне, при исследовании острофазовых белков.

Наблюдение динамики острофазовых белков в период подготовки больных к ПДР показало наименьшую активность протеолиза и сохранение нормального содержания прекалликреина только к 14-му дню после АПФ (табл. 1). Выработка прекалликреинов является высокочувствительным тестом, характеризующим белковосинтетическую функцию печени, которая угнетается при патологическом состоянии органа и первой восстанавливается после лечения, что уже освещалось в трудах Г.А. Яровой и других исследователей. Увеличение ОПК в последующие сроки наблюдения может, с одной стороны, подтверждать это положение, с другой – нельзя исключить секрецию злокачественной опухолью различных белков, в том числе и этих. Стабильно высокая активность ОК в этот период может быть связана с реакцией организма на наличие злокачественной опухоли в организме, к тому же используемый метод позволяет определять общее количество фермента, в том числе и связанного с $\alpha_2\text{M}$, поскольку в этом случае блокируется только протеолитическая его активность. Увеличенное содержание $\alpha_2\text{M}$ (в 2,2 раза от нормы на 14-й день и последующее увеличение), по-видимому, способно в значительной степени блокировать кининогеназную активность ОК. Однако, если часть ингибитора имела опухолевое происхождение, то его искаженные свойства могли и препятствовать осуществлению контроля кининогенеза, что более вероятно. Протеиназо-ингибиторный баланс крови был нарушен на протяжении всего наблюдения, за исключением 14 суток после АПФ (табл. 3). В условиях раковой интоксикации в циркуляции содержится множество белков, в том числе протеиназ и ингибиторов, модифицированных опухолью, которые не выполняют свои функции [11]. Наивысшее содержание $\alpha_1\text{ПИ}$, наблюдаемое сразу после ЧЧХС и зарегистрированное в 1-е сутки после АПФ, к 14-м суткам не сохранилось (табл. 2), но, во-первых, это могло быть следствием нормализации ТП, а во-вторых, коэффициент их баланса ТП/ $\alpha_1\text{ПИ}$ в этот срок соответствовал таковому у доноров (табл. 3), что все же свидетельствует о еще достаточном контроле трипсиновых протеиназ к 14-м суткам после АПФ.

Таким образом, резкая активация протеолиза в плазме крови больных РГПЖ к 30-му дню наблюдения (накануне ПДР), сохранение высокого $\alpha_2\text{M}$ и падение $\alpha_1\text{ПИ}$ ниже фоновых цифр [8] свидетельствуют о потере протеиназо-ингибиторного равновесия в сроки, превышающие 2-недельный период после АПФ. В следующий 2-недельный период, перед ПДР, в организме-опухоленосителе уже преобладали процессы деградаци и интоксикации, что увеличивало опасность осложнений в послеоперационный период.

Нарушения в системе протеолиза способствовали увеличению в кровотоке количества вазоактивных веществ (в данном случае кининов), что вело к дальнейшим изменениям кровообращения, микроциркуляции, повышению проницаемости сосудистой стенки, угнетению тканевого дыхания, окислительного фосфорилирования, что углубляет эндотоксикоз. Повышение вязкости крови, агрегация эритроцитов замедляли кровоток, усиливали нарушение микроциркуляции и вели к депонированию крови в тканях. Эти нарушения могли привести к развитию ДВС-синдрома или, как минимум, к тромбозу, которому особенно подвержены сосуды нижних конечностей [9]. Послеоперационные тромбозы в более поздние сроки послеоперационного периода регистрировались у 12 больных (30,8%), из них у 10 – нижних конечностей, 2 случая – с летальным исходом (тромбоэмболия легочной артерии). Есть все основания связывать эти осложнения с наблюдаемым дисбалансом в отношениях «фермент—фермент» и «фермент—ингибитор» системы многочисленных трипсиноподобных протеиназ накануне ПДР.

Заключение

Временная холангиостома обеспечивает непродолжительное (до 4 недель) наружное отведение желчи, что сразу улучшает состояние больных. Это считается достаточным для подготовки к ПДР больного с РГПЖ и механической желтухой, что подтвердила и наша предыдущая публикация [Франциянц Е.М. и соавт., 2015]. Однако наблюдение той же группы больных в динамике показало, что необходимо и проведение АПФ, поскольку нормализация активности протеолиза в плазме крови формируется только к концу второй недели после этой процедуры. К этому же сроку уменьшается активность α_1 ПИ, которому давно придается большое значение в мобилизации противоопухолевой защиты [6]. Последующая динамика α_1 ПИ свидетельствует о том, что эндогенный белок угнетается токсинами опухоли [1, 11]. Достоверное снижение α_2 М в 1-е сутки после ПДР подтверждает, что часть его имела опухолевое происхождение.

И ЧЧХС, и АПФ оказывают ожидаемое действие на состояние крови и печени, но при наличии злокачественной опухоли эффект не может наступить сразу и быть продолжительным. По итогам настоящего исследования при составлении плана подготовительных процедур перед ПДР (ЧЧХС, АПФ) следует учитывать приведенные результаты и планировать ПДР не позднее 10–14-го дня после АПФ, а не через 1 месяц, как осуществлялось ранее.

Список литературы

1. Акбашева О.Е., Бурковская В.А., Деханд А.Е. и др. Активность трипсиноподобных протеиназ и деградация коллагена слизистой оболочки кишечника при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. РЖГГК. 2010; 20: 31-38.
2. Висмонт Ф.И., Шуст О.Г., Шуст Л.Г. Роль альфа-1-антитрипсина крови в регуляции детоксикационной функции печени и температуры тела при эндотоксиновой лихорадке. Белорус. мед. журн. 2004; (2): 31-33.
3. Гемостаз. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/clinlab/classes_stud/ru_htm (Опубликовано 29 июня 2011 г.).
4. Зорина В.Н., Козлов И.Г., Третьякова Т.В. и соавт. Некоторые реактанты острой фазы при различных типах пролиферативных заболеваний придатков матки. Клиническая лабораторная диагностика. 2009; (10): 16-19.
5. Кондранина Т.Г., Горин В.С., Григорьев Е.В., Степанов В.В., Молоткова Е.Д. Белки острой фазы воспаления и маркеры эндотоксинемии, их прогностическая значимость в гинекологической практике. Российский вестник акушера-гинеколога. 2009; (3): 26-30.
6. Оглоблина О.Г., Арефьева Т.И. Роль протеолитических ферментов и их ингибиторов в инвазии злокачественных опухолей (обзор литературы). Биохимия. 1994; 59: 340-352.
7. Третьякевич З.Н., Левчин А.М., Анцупова В.В., Федота А. М. Калликреин-кининовая система как адаптационно-защитное звено организма. Изд. «Современная медицина: актуальные вопросы»: материалы международной заочной научно-практической конференции. (Публикация 26 августа 2013 г.).
8. Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Мезенцев С.С., Газиев У.М. Метаболическое обоснование целесообразности чрескожной чреспеченочной холангиостомии при раке панкреогепатодуоденальной зоны. Фундаментальные исследования. 2015; (1): 1457-1461.
9. Эндотоксикоз. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://bagazhznaniy.ru/medicina/endotoksikoz-2>(дата публикации 8.05.12).
10. Яровая Г.А. Калликреин-кининовая система. Прошлое и настоящее.URL: <http://www.myshared.ru/slide/662762/> (опубликовано 11.12.2013).
11. Katarina Wolf, 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; 9(8): 893-904.
12. Sanford K.W., Balogun R.A. Therapeutic apheresis in critically ill patients. J. Clin. Apher. 2011; 26(5): 249-251.

Рецензенты:

Геворкян Ю.А., д.м.н., профессор, отделения ОАО-2 ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону;

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник «Лаборатории иммунофенотипирования опухолей» ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону.