

УДК 616.155.392+612.398+577.112+577.15

Зміни протеазно-інгібіторного балансу при онкогематологічних захворюваннях

Ю.А. Гордієнко¹, О.Е. Шаульська¹, Л.М. Дяченко¹, Т.П. Ніколаєнко-Камишова², А.І. Шевцова¹

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпропетровськ, Україна

²КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради,
Дніпропетровськ, Україна

Досліджено активність трипсиноподібних ензимів, матриксних металопротеїназ ММП2 та ММП9, вміст α_1 -інгібітора протеїназ і α_2 -макроглобуліну у плазмі крові хворих із різними формами онкогематологічних захворювань до та після застосування цитостатичних препаратів доксорубіцину та даунорубіцину. Встановлено, що при проліферативних захворюваннях крові відбувається порушення балансу у системі протеоліз-антипротеоліз, що залежить від типу проліферувальних клітин і перебігу захворювання. У хворих із гострим мієлолейкозом і множинною мієломою концентрація інгібіторів підвищена на тлі збільшення активності трипсиноподібних ензимів та різноспрямованих змін проММП9. При хронічному лімфолейкозі вміст інгібіторів знижується на тлі нормальних значень активності трипсиноподібних ензимів і посилення активності ММП9. Під впливом антрациклінових антибіотиків цей баланс порушується за рахунок змін як активності протеолітичних ферментів, так і концентрації їх інгібіторів.

Ключові слова: деградація білків; гострий мієлолейкоз; хронічний лімфолейкоз, множинна мієлома; антрациклінові антибіотики

Altered balance between proteolysis and antiproteolysis in oncohematologic diseases

I.A. Gordiienko¹, O.E. Shaul'ska¹, L.M. Diachenko¹, T.P. Nikolayenko-Kamyshova², A.I. Shevtsova¹

¹"Dnipropetrovsk Medical Academy of the Health Ministry of Ukraine" SE, Dnipropetrovsk, Ukraine

²"City Multi-Field Clinical Hospital 4 RSA Dnipropetrovsk" SI, Dnipropetrovsk, Ukraine

Destruction of malignant cell clones and search for markers of the effectiveness of chemotherapy in patients with hematologic malignancies is an urgent direction of research. The purpose of this paper was to study plasma of patients with various forms of blood tumor, the activity of trypsin-like enzymes, matrix metalloproteinases MMP2 and MMP9, content of α_1 -proteinase inhibitor and α_2 -macroglobulin before and after the cytotoxic therapy by anthracycline antibiotics, doxorubicin and daunorubicin. It was established that concentration of inhibitors and activity of trypsin-like enzymes increased in patients with acute myeloid leukemia and multiple myeloma against the backdrop of multidirectional changes of proMMP9. Activity of the latter enzyme was reduced to $0,03 \pm 0,01$ rel. u. in acute myeloid leukemia, and after chemotherapy it increased 7 times. Reducing level of inhibitors and increasing activity of MMP9 were found in chronic lymphocytic leukemia. The presence of the correlation between the α_2 -macroglobulin and gelatinase activity in the treatment indicates that the inhibitor is an important mechanism for storing of gelatinolytic potential. Balance between proteolysis and antiproteolysis depends on the type of proliferating cells and the course of the disease. Indicators of tissue destruction may be an additional criterion for monitoring the stage of blood tumors and efficacy of treatment.

Keywords: degradation of proteins; acute myeloid leukemia; chronic lymphocytic leukemia; multiple myeloma; anthracycline antibiotics

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», вул. Дзержинського, 9, Дніпропетровськ, 49044, Україна
SE "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Health Ministry of Ukraine", st. Dzerzhinsky, 9, Dnipropetrovsk, 49044, Ukraine
Tel. +38-050-046-82-87. E-mail: gordienko.ju@gmail.com

КЗ «Дніпропетровська міська багатoproфільна клінічна лікарня № 4» Дніпропетровської обласної ради, вул. Близня, 31, Дніпропетровськ, 49102, Україна
SI "City Multi-Field Clinical Hospital 4 RSA Dnipropetrovsk", st. Blyzhnia, 31, Dnipropetrovsk, 49102, Ukraine
E-mail: dr.nik4@rambler.ru

Вступ

Протеолітичні процеси відіграють надзвичайно важливу роль у життєдіяльності клітини та цілісного організму, забезпечуючи процесинг, дозрівання, оновлення білків, передачу сигналу у клітину та міжклітинні взаємодії. Внутрішньоклітинний протеоліз відбувається у цитоплазмі в лізосомах, які містять велику кількість протеаз, позаклітинний – за дії матрикс-деградувальних ензимів та екскреторних ензимів, що синтезуються у фібробластах, гепатоцитах і клітинах крові (Hultberg and Sjögren, 1980; Rozario and DeSimone, 2010). У разі розвитку онкогематологічних захворювань деякі з внутрішньоклітинних протеаз можуть секретуватись у міжклітинний простір і брати або пряму участь у руйнуванні позаклітинних білків, або опосередковану, внаслідок активації специфічних ензимів шляхом обмеженого протеолізу (Jarovaja, 2005; Wiedow and Meyer-Hoffert, 2005; Mecham, 2012). Особливу увагу серед багатьох протеолітичних ензимів крові привертають матриксні металопротеїнази 2/9 та трипсиноподібні ензими, оскільки ці ферменти здатні руйнувати колаген базальних мембран і сприяти таким чином метастазуванню пухлини (Gajdamaka et al., 2009; Kessenbrock et al., 2010).

Активність протеолітичних процесів у крові залежить не тільки від кількості та функціональної активності відповідних ензимів, а і від наявності багатьох факторів, що секретуються гепатоцитами, ендотеліоцитами та клітинами крові. Велике значення мають інгібітори протеолітичних ензимів, які також продукуються цими клітинами (Pamyrskyj, 2009). Порушення балансу у системі «протеоліз – антипротеоліз» при онкогематологічних захворюваннях може бути однією з причин злоякісної трансформації клітин і неадекватної відповіді на лікувальні заходи, але дослідження в цьому напрямі обмежені (Veremeenko et al., 2000; Hidalgo and Eckhardt, 2001).

Мета статті – співставити активність матрикс-деградувальних ензимів із кількістю найпотужніших неспецифічних інгібіторів цих ферментів – α_1 -інгібітора протеїнази та α_2 -макроглобуліну при різних типах онкогематологічних захворювань до та після хіміотерапії із застосуванням протипухлинних антибіотиків доксорубіцину та даунорубіцину.

Матеріал і методи досліджень

Активність матрикс-деградувальних ензимів та їх окремих інгібіторів у плазмі крові визначали у пацієнтів із різними видами проліферативних захворювань крові ($n = 51$), які були розподілені по групах залежно від типу ураження: гострий мієлолейкоз (ГЛМ, $n = 15$), множинна мієлома (ММ, $n = 14$) та хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ, $n = 22$). До групи умовно здорових донорів увійшли 20 чоловіків та 12 жінок.

Для визначення активності трипсиноподібних ензимів (ТПЕ) застосовували модифікацію методу Веремєнко (Veremeenko et al., 1988), суть якого полягає у розщепленні цими ферментами синтетичного безбарвного субстрату N-бензойл-DL-аргінін-4-паранітроанілідгідрохлориду (БАНІ) з утворенням p-нітроаніліну жовтого кольору, ступінь

забарвлення якого реєстрували за допомогою фотометра Human (Human, Германія) за довжини хвилі 410 нм. Кількісну оцінку ТПЕ здійснювали за допомогою калібрувального графіка, для побудови якого як стандартні розчини використовували різні розведення аніліну, який є кінцевим продуктом розщеплення БАНІ за дії трипсиноподібних ензимів. Питому активність ТПЕ у плазмі крові визначали як кількість міжнародних одиниць в 1 мл крові на мг білка (МО/мл•мг).

Для визначення відносної активності матриксних металопротеїнази ММП2 та ММП9 застосовували метод желатин-зимографії, який базується на проведенні вертикального електрофорезу у 7,5% поліакриламідному гелі, кополімеризованому з желатиною як субстратом і за присутності додецилсульфату натрію як денатурувального агента (Shevcova et al., 2013).

α_1 -Інгібітор протеїнази (α_1 -ІП) та α_2 -макроглобулін (α_2 -МГ) визначали за мікрояривним методом Веремєнко (Veremeenko et al., 1988).

Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням пакетів прикладних програм Statistica 6.0, Statwin. Аналіз залежності показників проводили за допомогою коефіцієнтів кореляції Пірсона (Glanc, 1999).

Результати та їх обговорення

В умовах онкогематологічних захворювань мають місце різноспрямовані зміни активності досліджуваних матриксних металопротеїнази (або желатинази). До лікування антрацикліновими антибіотиками основні зміни активності торкаються латентної форми ММП9. При мієлопроліферації цей показник знижується, а при лімфопротиферативних захворюваннях зазнає різноспрямованих змін: не змінюється при хронічному лімфолейкозі та суттєво підвищується при множинній мієломі (табл. 1).

Проведені дослідження дозволили також оцінити загальну трипсиноподібну активність плазми крові при означених патологічних станах. Із наведених у таблиці 1 даних видно, що активність ТПЕ у досліджуваних групах до курсу хіміотерапії відрізнялась від норми і, хоча підвищення активності у пацієнтів із ГМЛ і ММ у 1,4 раза було суттєвим, статистично значимих змін не відбувалось. У групі хворих із ХЛЛ активність ТПЕ була аналогічною такій в контрольній групі.

На фоні терапії при ГМЛ і ХЛЛ спостерігалось суттєве посилення активності трипсиноподібних ензимів порівняно з пацієнтами до лікування. Статистично значуще підвищення активності ТПЕ відмічене лише у групі з ГМЛ. При ХЛЛ, незважаючи на велику різницю між показниками до терапії та після (у 1,5 раза), вірогідних змін не виявлено. Однією з причин цих змін може бути розвиток дефіциту ендogenous інгібітора тромбіну (антитромбіну ІІІ) за впливу хіміотерапії. У результаті різке зростання активності ТПЕ може відбуватись за рахунок підвищення активності тромбіну. З іншого боку однією з вагомих ланок протеолітичного каскаду є серинова трипсиноподібна протеїназа – активатор плазміногену урокіназного типу (uPA), що викликає утворення іншої протеїнази з трипсиноподібною активністю – плазміну (Parfenova et al., 2006). Крім того, злоякісні клітини синтезують специфічну кальцій-залежну цистеїнову протеї-

назу, яка отримала назву «раковий прокоагулянт». Ця протеїназа активує фактор зсідання крові X, що також є трипсиноподібним ензимом (Butylin et al., 2007).

Дослідження показників антипротеазної системи у хворих із проліферативними захворюваннями крові показало, що до хіміотерапії концентрація α_1 -ІІІ у плазмі хворих на ГМЛ була вірогідно підвищеною та складала $326,9 \pm 13,9$ мкмоль/л (рис. 1). Після хіміотерапії вміст цього інгібітора дещо знижувався. Кореляційний аналіз експериментальних даних виявив слабкий зворотний зв'язок між α_1 -ІІІ та активністю ТПЕ ($r = -0,56$) у цій групі хворих. Після застосування хіміотерапії кореляції

між досліджуваними параметрами не визначалось. У хворих із ММ концентрація α_1 -ІІІ інгібітора у крові була також збільшена до $268,2 \pm 42,7$ мкмоль/л порівняно з нормою ($229,4 \pm 9,6$ мкмоль/л), але різниця була недовірною. Слід зазначити, що хіміотерапія не впливала на рівень цього інгібітора (Shevcova et al., 2014). Характерно, що при ММ зберігається високий коефіцієнт кореляції між α_1 -ІІІ та активністю ТПЕ, який складає 0,89, після хіміотерапії кореляція практично відсутня. Отже, збільшення ТПЕ при ММ супроводжується збільшенням концентрації інгібітора, а цитостатична терапія спричиняє порушення цього взаємозв'язку.

Таблиця 1

Активність ММП2 та ММП9 у пацієнтів з онкогематологічними захворюваннями до та після хіміотерапії

Група пацієнтів	Відносна активність, ум. од.			ТПЕ, МО/мл·мг білка
	проММП9	ММП9	ММП2	
Контроль, n = 32	1,02 ± 0,12	0,99 ± 0,04	1,03 ± 0,05	0,0020 ± 0,0003
до хіміотерапії				
Гострий мієлолейкоз, n = 15	0,03 ± 0,01 ^{***}	1,01 ± 0,02	1,04 ± 0,04	0,0027 ± 0,0003
Множинна мієлома, n = 14	2,76 ± 0,06 ^{***}	1,14 ± 0,04 ^{***}	0,90 ± 0,01 [*]	0,0028 ± 0,0007
Хронічний лімфолейкоз, n = 22	0,95 ± 0,07	1,26 ± 0,06 ^{**}	1,04 ± 0,01	0,0021 ± 0,0005
після хіміотерапії				
Гострий мієлолейкоз, n = 15	0,21 ± 0,06 ^{****/§§§}	1,79 ± 0,24 ^{*/§§§}	1,16 ± 0,03 ^{*/§}	0,0036 ± 0,0001 ^{****/§}
Множинна мієлома, n = 14	0,17 ± 0,10 ^{****/§§§}	1,46 ± 0,15 ^{****/§§§}	0,89 ± 0,20	0,0021 ± 0,0001
Хронічний лімфолейкоз, n = 22	0,25 ± 0,10 ^{****/§§§}	0,01 ± 0,02	0,88 ± 0,02 ^{*/§§§}	0,0032 ± 0,0003 [*]

Примітки: * – статистична значущість відносно контролю $P < 0,05$, ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$; § – статистична значущість відносно показників відповідних груп до хіміотерапії $P < 0,05$, §§ – $P < 0,01$, §§§ – $P < 0,001$; ММП – матриксна металопротеїназа, ТПЕ – трипсиноподібні ензими.

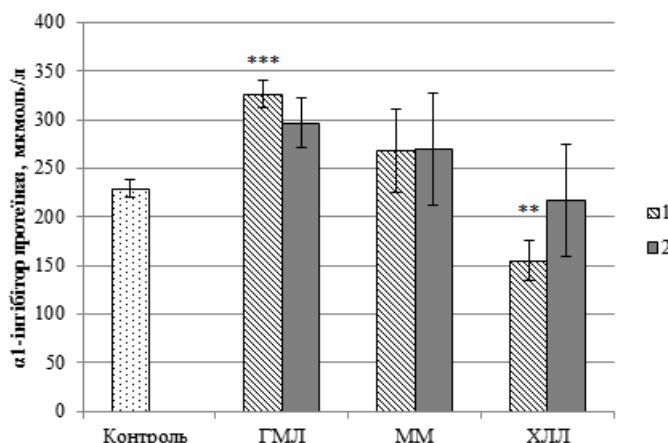


Рис. 1. Концентрація α_1 -інгібітора протеїназ у плазмі крові хворих із проліферативними захворюваннями крові:

1 – до хіміотерапії антрацикліновими антибіотиками, 2 – після хіміотерапії; ** – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ – статистична значущість відносно контролю; ГМЛ – гострий мієлолейкоз, ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

При ХЛЛ отримані інші дані: до лікування рівень α_1 -ІІІ у пацієнтів був вірогідно зниженим. Застосування антрациклінових антибіотиків зумовлювало зростання даного показника, але виявлені зміни були невірогідними. При цьому визначався слабкий негативний кореляційний зв'язок рівня α_1 -ІІІ з активністю ТПЕ ($r = -0,59$), який, знов-таки, як і в разі ГМЛ і ММ, порушувався після проведення хіміотерапії.

У пацієнтів із хронічним лімфолейкозом до терапії виявлено вірогідне зниження концентрації α_1 -ІІІ на тлі зниженої активності ТПЕ, хоча при цьому зберігається баланс між обома процесами. Цитостатична терапія викликала порушення цього балансу в усіх групах пацієнтів, що свідчило про активацію не тільки процесів деградації, а й метаболізму клітин у цілому. Результати

визначення α_2 -МГ у вищеперелічених групах наведено на рисунку 2. У хворих із ГМЛ і ММ до хіміотерапії виявлено статистично значиме підвищення вмісту α_2 -МГ, який майже утричі перевищує норму ($4,60 \pm 0,07$ г/л) і відповідно дорівнює $14,25 \pm 2,49$ та $14,06 \pm 0,50$ г/л. При ХЛЛ цей показник відповідав контрольним значенням ($4,50 \pm 0,98$ г/л).

Після застосування антрациклінових антибіотиків вміст α_2 -МГ змінювався залежно від типу захворювання: у разі ГМЛ і ММ він дещо зменшувався, а у випадку ХЛЛ, навпаки, зростав до $6,17 \pm 1,89$ г/л. Статистично значущі зміни спостерігались лише у пацієнтів із ММ, у яких кількість α_2 -МГ була нижчою у 1,6 раза і дорівнювала $8,66 \pm 2,10$ г/л. Слід зазначити, що ці зміни корелювали з активністю ТПЕ ($r = 0,83$).

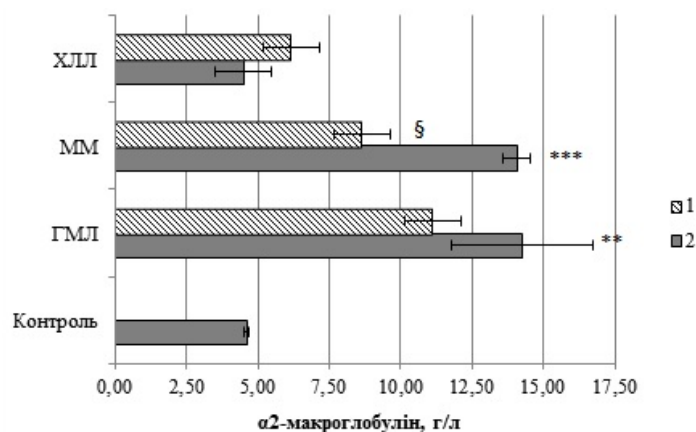


Рис. 2. Концентрація α_2 -макроглобуліну у плазмі крові хворих із проліферативними захворюваннями крові: 1 – після хіміотерапії даунорубіцином і адрибластином, 2 – до хіміотерапії; * – $P < 0,01$, *** – $P < 0,001$ – статистична значущість порівняно з контролем; § – $P < 0,05$ – статистична значущість відносно показників до лікування; ГМЛ – гострий мієлолейкоз, ММ – множинна мієлома, ХЛЛ – хронічний лімфолейкоз

Співставлення кількості α_2 -МГ з активністю ММП9/2 показало, що за умов онкогематологічних захворювань баланс між цими показниками залежить від типу проліферувальних клітин. У групі з ГМЛ до лікування виявлено наявність слабого негативного кореляційного зв'язку між активністю ММП9 та концентрацією α_2 -МГ ($r = -0,40$). Підвищення вмісту α_2 -МГ до $14,25 \pm 2,49$ г/л на тлі нормальних значень ММП9 за ГМЛ може свідчити про те, що на цій стадії прогресування хвороби організм, посилюючи синтез інгібітора, підтримує активність ММП9 у межах, достатніх для реалізації фізіологічних функцій. Після проведення лікування відбувається знищення злоякісних клітин і, як наслідок, поступова нормалізація кровотворення у кістковому мозку. На основі отриманих даних можна стверджувати, що в умовах ГМЛ у крові збільшується кількість зрілих нейтрофільних гранулоцитів, здатних до синтезу ММП9.

У хворих із ХЛЛ субстратом пухлини є трансформовані лімфоцити, не здатні повноцінно виконувати свої функції, але вони можуть синтезувати ММП9. У цій групі хворих рівні проММП9 та α_2 -МГ до лікування перебували у межах норми. Активність ММП9 перевищувала норму, складаючи 1,26 ум. од., при цьому спостерігався позитивний кореляційний зв'язок між рівнем активності даного ферменту та вмістом α_2 -МГ ($r = 0,83$). Наявність такого взаємозв'язку може бути свідченням поступово зростаючого протеолітичного потенціалу упродовж захворювання, який жорстко обмежується дією інгібіторів. За нашими даними, активність проММП9 значно зменшується після терапії антрацикліновими антибіотиками внаслідок знищення лейкозних клітин, що продукують цей фермент.

ММ більш агресивна, ніж ХЛЛ, хоча обидва захворювання належать до лімфопроліферативних. Порівняння показників активності досліджуваних ММП із рівнем α_2 -МГ показує, що у хворих із ММ до хіміотерапії на тлі різкого посилення активності латентної та зрілої ММП9 підвищується вміст α_2 -МГ. Характер змін у цієї групи хворих після лікування (наявність позитивних кореляційних зв'язків на тлі зниження активності усіх досліджуваних ММП та кількості α_2 -МГ) може відображати як пригнічення синтезу желатиназ, так, власне, і їх інгібіторів за дії цитостатичних препаратів. З іншого боку,

можна припустити, що пригнічення активності ММП відбувається завдяки впливу на них специфічних інгібіторів – ТІМПІ, які теж є регуляторами дії желатиназ.

Висновки

При проліферативних захворюваннях крові (гострий мієлолейкоз, хронічний лімфолейкоз, множинна мієлома) за умов проведення хіміотерапії превалюючу роль відіграє α_1 -інгібітор протеїназ.

Наявність кореляції між α_2 -макроглобуліном і активністю желатиназ у процесі лікування вказує на те, що цей інгібітор – важливий механізм стримування желатинолітичного потенціалу.

При онкогематологічних захворюваннях баланс у системі протеоліз-антипротеоліз залежить від типу проліферувальних клітин і перебігу захворювань. За впливу антрациклінових антибіотиків цей баланс порушується за рахунок змін як активності протеолітичних ферментів, так і концентрації їх інгібіторів.

Бібліографічні посилання

- Butylin, A.A., Panteleev, M.A., Ataulhanov, F.A., 2007. Prostranstvennaja dinamika svertyvanija krovi [The spatial dynamics of blood coagulation]. Rossijskij Himicheskij Zhurnal 51(1), 45–50 (in Russian).
- Gajdamaka, N.V., Parovichnikova, E.N., Zavalishina, L.J., Savchenko, V.G., Frank, G.A., 2009. Jekspressija matriksnyh metalloproteinaz i ih inhibitorov v kostnom mozge u bol'nyh ostrymi lejkozami [Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in the bone marrow of patients with acute leukemia]. Gematologija i Transfuziologija 54(2), 3–10 (in Russian).
- Glanc, S., 1999. Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical statistics]. Praktika, Moscow (in Russian).
- Hidalgo, M., Eckhardt, S.G., 2001. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy. J. Natl. Cancer Inst. 93(3), 178–193.
- Hultberg, B., Sjögren, U., 1980. Diagnostic significance of lysosomal enzymes in different types of leukemias. Acta Med. Scand. 207, 105–110.
- Jarovaja, G.A., 2005. Bioregulirujushhie funkcii i patogenicheskaja rol' proteoliza. Fiziologicheskaja rol' i bio-

- himicheskie mehanizmy – reakcij ogranichenogo proteoliza [Bioregulatory functions and pathogenetic role of proteolysis. The physiological role and biochemical mechanisms – reactions limited proteolysis]. *Laboratornaja Medicina* 7, 81–90 (in Russian).
- Kessenbrock, K., Plaks, V., Werb, Z., 2010. Matrix metalloproteinases: Regulators of the tumor microenvironment. *Cell* 14(1), 52–67.
- Mecham, R.P., 2012. Overview of extracellular matrix. *Curr. Protoc. Cell Biol.* 10, Unit 10.1. – doi: 10.1002/0471143030.cb1001s57.
- Pamyrskij, Y.E., 2009. Analiz stepeni strukturnoj i funkcional'noj odnotipnosti polivalentnogo inhibitora proteaz, soderzhashhegosja v podzheludochnoj zheleze zhivotnyh, i soevogo inhibitora tripsina [Analysis of the degree of structural and functional uniformity of the polyvalent protease inhibitor contained in the pancreas of animals, and soybean trypsin inhibitor]. Dis. ... kand. biol. nauk. Blagoveshhensk (in Russian).
- Parfenova, E.V., Tkachuk, V.A., Men'shikov, M.J., Korshunov, V.A., Plexanova, O.S., Solomatyna, M.A., Bashtrykov, P.P., Berk, B.S., 2006. Aktivatory plazminogena i matriksnye metalloproteinazy pri jeksperimental'nom remodelirovanii arterij [Plasminogen activators and matrix metalloproteinases in experimental arterial remodeling]. *Bjulleten' Jeksperimental'noj Biologii i Mediciny* 9, 273–276 (in Russian).
- Rozario, T., DeSimone, D.W., 2010. The extracellular matrix in development and morphogenesis: A dynamic view. *Dev. Biol.* 341(1), 126–140.
- Shevcova, A.I., Gordijenko, J.A., Shaul's'ka, O.E., Skoromna, A.S., 2013. Pat. 83196 UA, MPK G 01 N33/49 Sposib vyznachennja zhelatynaz u plazmi krovi [Method for determination of plasma gelatinases]; Zajavnyk ta patentovlasnyk DZ «Dnipropetrovska medychna akademija MOZ Ukrai'ny» – zajavl. 26.03.13; opubl. 27.08.13, Bjul. 16 (in Ukrainian).
- Shevcova, A.I., Gordijenko, J.A., Shaul's'ka, O.E., Djachenko, L.M., 2014. Zminy proteazno-antyproteaznogo balansu pry lejkemii [Changes of protease-antyprotease balance for leukemia]. *Ukrai'ns'kyj Biohimichnyj Zhurnal* 86(5, dodatok 2), 35–36 (in Ukrainian).
- Veremeenko, K.N., Goloborod'ko, O.P., Kizim, A.I., 1988. Proteoliz v norme i pri patologii [Proteolysis in normal and pathological conditions]. *Zdorovja, Kiev* (in Russian).
- Veremeenko, K.N., Kizim, A.I., Dosenko, V.E., 2000. α_2 -Makroglobulin: Struktura, fiziologicheskaja rol' i klinicheskoe znachenie [α_2 -Macroglobulin: Structure, physiological role and clinical significance]. *Laboratornaja Diagnostika* 2, 3–9 (in Russian).
- Wiedow, O., Meyer-Hoffert, U., 2005. Neutrophil serine proteases: Potential key regulators of cell signalling during inflammation. *J. Intern. Med.* 257(4), 319–328.

Надійшла до редколегії 27.03.2015