



## ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКА nm23 В ОПУХОЛЯХ БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

Головков Д.А.<sup>1</sup>, Мошуров И.П.<sup>1,2</sup>, Делекторская В.В.<sup>3</sup>, Суховерков Д.В.<sup>1</sup>, Быковцев М.Б.<sup>1</sup>, Мошуров Р.И.<sup>1</sup>, Петров Л.О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» (Воронеж, Россия) 394036, Россия, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4

<sup>2</sup> ИПДО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» (Воронеж, Россия) 394036, Россия, Воронеж ул. Студенческая, 10

<sup>3</sup> ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Москва, Россия) 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, 23

<sup>4</sup> МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (Москва, Россия) 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3

### Ключевые слова:

белок nm23, метастазы, прогноз, рак толстой кишки

### Keywords:

protein nm23, metastasis, prognosis, colorectal cancer

DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-4



### Для корреспонденции:

Головков Дмитрий Анатольевич – д.м.н., заведующий колопроктологическим отделением БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер» Адрес: 394036, Россия, Воронеж, ул. Вайцеховского, 4 E-mail: dagolov@mail.ru Статья поступила 28.01.2016, принята к печати 20.06.2016

### For correspondence:

Dmitriy A. Golovkov – MD, head of coloproctological department of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary» Address: 4, ul. Vaitsekhovskogo, Voronezh, 394036, Russia E-mail: dagolov@mail.ru The article was received 28.01.2016, accepted for publication 20.06.2016

### Резюме

**Цель.** Изучение экспрессии белка nm 23 в первичных и вторичных очагах РТК с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания и возможности прогнозирования риска отдаленного метастазирования.

**Материал и методы.** В исследование включен послеоперационный материал 264 больных РТК I–IV стадий опухолевого процесса. Иммуногистохимическое окрашивание выполнено биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом на парафиновых срезах ткани первичных опухолей толстой кишки и их метастазов в лимфатических узлах и печени с использованием антител к белку nm23 (Н-1 и Н-2) («Dako», Дания). Результаты оценивались полуколичественным способом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток и локализации иммунореактивности в раковых клетках.

**Результаты.** При иммуногистохимическом исследовании первичных опухолей толстой кишки повышенное накопление белка nm23 наблюдалось в 53,4% (141/264) исследованных случаев. В метастазах РТК сохранялись основные закономерности экспрессии маркера, свойственные соответствующим первичным опухолям. Кривые выживаемости, вычисленные по методу Карлап-Мейер, показывают, что пациенты с nm23-позитивным окрашиванием опухолей демонстрируют более низкий показатель 5-летней общей выживаемости, чем больные с негативной иммунореактивностью в опухоли. Показатели БРВ у больных РТК также ухудшались при nm23-негативном статусе опухолей по сравнению с nm23-позитивным статусом.

**Заключение.** Гиперэкспрессия белка nm 23 часто выявлялась в первичных метастазирующих опухолях ТК и их метастазах в печени и была связана с высоким риском развития отдаленных метастазов, а также с неблагоприятным исходом заболевания и с ухудшением послеоперационной общей и безрецидивной выживаемости больных РТК. Высокий уровень экспрессии данного маркера являлся признаком неблагоприятного прогноза для больных РТК.

## PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF nm23 PROTEIN IN THE TUMORS OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

Golovkov D.A.<sup>1</sup>, Moshurov I.P.<sup>1,2</sup>, Delektorskaya V.V.<sup>3</sup>, Sukhoverkov D.V.<sup>1</sup>, Bykovtsev M.B.<sup>1</sup>, Moshurov R.I.<sup>1</sup>, Petrov L.O.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary» (Voronezh, Russia) 4, ul. Vaitsekhovskogo, Voronezh, 394036, Russia

<sup>2</sup> Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko (Voronezh, Russia) 10, ul. Studencheskaya, Voronezh, 394036, Russia

<sup>3</sup> FSBO "N.N. Blokhin ROSC" of Ministry of Health, Russian Federation (Moscow, Russia) 23, Kashirskoe shosse, Moscow, 115478, Russia

<sup>4</sup> P. Hertsen MORI (Moscow, Russia) 3, 2<sup>nd</sup> Botkinskiy proezd, Moscow, 125284, Russia

**Abstract**

**Purpose.** Study of expression of protein nm 23 in primary and secondary foci of colorectal cancer (CRC) taking in consideration the clinical and morphological features of the disease and the possibility of predicting the risk of distant metastases.

**Material and methods.** The study included postoperative material of 264 CRC patients with I–IV stages of cancer. Immunohistochemical staining performed by biotin-streptavidin immunoperoxidase method on the paraffin tissue sections of primary colon tumors and their metastases in lymph nodes and liver using antibodies against nm23 protein (H-1 and H-2) (“Dako”, Denmark). The results were evaluated by semiquantitative method based on the staining intensity and the number of antigen-positive cells and localization of immunoreactivity in cancer cells.

**Results.** During the immunohistochemical study of primary tumors of the colon the increase of the accumulation of nm23 protein was observed in 53.4% (141/264) studied

cases. In nmtastasis of CRC the main patterns of expression of a marker characteristic of the corresponding primary tumors was preserved. Survival curves, computed according to the method of Kaplan-Meyer showed that patients with nm23-positive staining of tumors show a lower 5-year overall survival than patients with negative immunoreactivity in the tumor. Indicators of disease-free survival in patients with CRC also deteriorated in nm23-negative status of tumors compared to nm23-positive status.

**Conclusion.** The overexpression of nm 23 protein were frequently detected in metastasizing primary tumors of colon and their liver metastases and was associated with a high risk of developing distant metastases, and poor outcome of the disease and the deterioration of the postoperative overall and disease-free survival of CRC patients. A high expression level of this marker is a sign of unfavorable prognosis for CRC patients.

Механизмы прогрессии злокачественных новообразованиях человека связаны с нарушениями молекулярно-биологических характеристик опухолевых клеток, в том числе с изменениями экспрессии белка nm 23, который является потенциально важным маркером метастазирования и вовлечен также в процессы клеточной пролиферации и дифференцировки [1–5].

Белок nm23 (nonmetastatic cells protein) представлен двумя формами nm23 H-1 и nm23 H-2 (молекулярная масса 17,143 и 17,294 кДа, соответственно), которые идентичны субъединицам А и В нуклеозиддифосфаткиназы (NDPK) и имеют 88% гомологии в аминокислотной последовательности [6]. В опухолевых клетках белки локализованы в эндоплазматическом ретикулуме, иногда, в ядрах, и могут влиять на клеточный цикл, связываясь с нуклеиновыми кислотами и функционируя как транскрипционные факторы [6].

Клинические исследования, посвященные изучению прогностической значимости белка nm23 в опухоли, в том числе его роли в инвазивном поведении клеток РТК, имеют крайне противоречивый характер [7–10].

**Цель исследования** – изучение экспрессии белка nm 23 в первичных и вторичных очагах РТК с учетом клинико-морфологических особенностей заболевания и возможности прогнозирования риска отдаленного метастазирования.

**Материал и методы**

В исследование включен послеоперационный материал 264 больных РТК I–IV стадий опухолевого процесса. В 135 случаях у пациентов развились отдаленные метастазы, включая синхронные или метакхронные метастазы в печени, метастазы в легком, надпочечнике и яичнике. У 34 больных выявлены местные рецидивы. В 110 наблюдениях метастазы были удалены оперативно (метастатическая группа). В 129 случаях отдаленные метастазы и местные рецидивы в течение 3-летнего периода наблюдения выявлены не были (контрольная группа).

При гистологическом исследовании материала у всех больных были диагностированы аденокарциномы различной степени дифференцировки.

Иммуногистохимическое окрашивание выполнено биотин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом на парафиновых срезах ткани первичных опухолей толстой кишки и их метастазов в лимфатических узлах и печени с использованием антител к белку nm23 (H-1 и H-2) (“Dako”, Дания). Результаты оценивались полуколичественным способом с учетом интенсивности окрашивания и количества антиген-позитивных клеток (специфическая реакция отсутствует/слабая –/+; умеренная/сильная ++/+++) и локализации иммунореактивности в раковых клетках (цитоплазматическая, ядерная).

Статистическую обработку данных и определение достоверности проводили с использованием критерия  $\chi^2$  (различия считались статистически значимыми при p

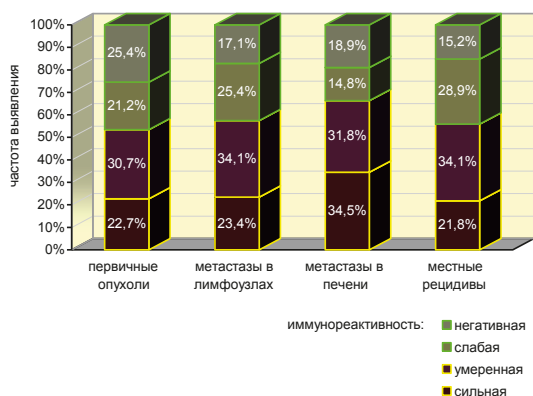


Рисунок 1. Частота выявления экспрессии белка nm 23 в клетках первичных и вторичных очагов опухолевого поражения у больных РТК.

Figure 1. The incidence of nm 23 protein expression in the cells of the primary and secondary foci of neoplastic lesions in CRC patients.

Таблица 1. Экспрессия белка nm 23 в первичных опухолях и метастазах РТК с учетом клинко-морфологических параметров заболевания

Table 1. The expression of nm 23 protein in primary tumors and metastases of CRC, taking into account clinical and morphological parameters of the disease

Признак		nm23 в первичных опухолях, n = 264			nm23 в метастазах в печени, n = 110		
		Высокая n = 141	Низкая n = 123	p	Высокая n = 73	Низкая n = 37	p
Возраст (лет)	>60	88	81	0,651	38	19	0,895
	≤60	53	42		35	18	
Пол	м	68	59	0,935	39	25	0,224
	ж	73	64		34	12	
Стадия	T1, T2	41	25	0,135	–	–	–
	T3, T4	100	98		73	37	
Степень дифференцировки	выс/ум	123	107	0,900	61	26	0,170
	низкая	18	16		12	11	
Метастазы в лимфоузлах (N)	+	90	88	0,229	67	29	0,091
	–	51	35		6	8	
Метастазы в печени (M)	+	89	46	0,000*	73	–	–
	–	52	77		–	–	
Стадия по Dukes'	A/B	35	42	0,127	–	–	–
	C/D	106	81		73	37	
Лимфоидная инфильтрация	+	37	41	0,261	32	16	0,885
	–	104	82		41	21	
Инвазия сосудов	+	41	50	0,065	45	17	0,172
	–	100	73		28	20	
	–	72	125		0,065	23	

Примечание: \*статистически значимые различия p < 0,05.

Note: \*Statistically significant differences p<0.05

Таблица 2. Выживаемость больных РТК с учетом содержания белка nm 23 в опухолевых клетках

Table 2. The survival rate of CRC patients with regard to the content of nm 23 protein in tumor cells

Экспрессия nm 23	Позитивная	Негативная
Общая выживаемость:		
1-летняя	82,88± 3,32%	95,30 ± 2,05%
3-летняя	48,43 ± 4,83%	83,30 ± 4,55%
5-летняя	30,64 ± 5,37%	63,50 ± 6,35%
Безрецидивная выживаемость		
1-летняя	85,21 ± 4,21%	87,3 ± 5,53%
3-летняя	24,73 ± 6,72%	35,23 ± 5,31%
5-летняя	25,07± 11,23%	29,81 ± 10,41%

< 0,05). Анализ прогностической значимости содержания маркера и построение кривых выживаемости проводили методом Карлан-Мейер. Из 264 больных РТК, прослеженных после хирургического лечения, анализ общей выживаемости проводили у 244 пациентов, анализ безрецидивной выживаемости – у 105 больных. Продолжительность наблюдения за пациентами (от даты операции до даты последней явки или смерти) составила от 6 до 126 месяцев. Оценивали достоверность различий в выживаемости с помощью “log-rank” теста и относительный риск развития метастазов в печени (Hazard Rate).

### Результаты исследования

При иммуногистохимическом исследовании первичных опухолей толстой кишки повышенное накопление (++) белка nm23 наблюдалось в 53,4% (141/264) исследованных случаев. Из них сильная иммунореактивность (+++) отмечалась в 42,6% (60/141) позитивных наблюдений и умеренная (++) – в 57,4% (81/141) случаев. Слабое специфическое окрашивание (+) и негативная экспрессия (–) маркера фиксировались в 46,6% (123/264) наблюдений. Экспрессия маркера в опухолях определялась в виде гомогенного окрашивания цитоплазмы, иногда более интенсивного в апикальной части клеток, формирующих железистые структуры. В части случаев (42/264; 15,9%) в опухолях больных РТК на фоне цитоплазматической реакции разной интенсивности наблюдалась окраска ядер раковых клеток.

В метастазах РТК сохранялись основные закономерности экспрессии маркера, свойственные соответствующим первичным опухолям.

В клетках метастазов РТК в лимфатических узлах белок nm 23 был выявлен в 57,5% (73/127) исследованных случаев. При окраске метастазов РТК в печени выявлялись как антиген-негативные, так и антиген-позитивные опухоли. В клетках метастазов реакция отсутствовала или была очень слабой в 33,6% (37/110) случаев, высокий уровень экспрессии белка nm23 удалось выявить в 66,4% (73/110) наблюдений, при этом интенсивность

окрашивания была умеренной в 47,9% (35/73) и сильной – в 52,1% (38/73) позитивных случаев. В клетках отдаленных метастазов наблюдалось диффузное, часто гетерогенное окрашивание цитоплазмы раковых клеток и ядерная экспрессия белка (21/110; 19,1%), которая фиксировалась несколько чаще, чем в исходных опухолях. В метастазах АТК в надпочечнике наблюдалась специфическая реакция умеренной интенсивности.

Метастазы АТК в легком были nm23-негативны или демонстрировали низкий уровень экспрессии маркера. В метастазах в яичнике определялось интенсивное окрашивание большинства раковых клеток. Белок nm23 накапливался в клетках повторных метастазов в печени в 33,3% (4/12) случаев и в клетках местных рецидивов в 55,9% (19/34) наблюдений, при этом отмечался цитоплазматический характер экспрессии маркера.

Проведено сравнительное исследование особенностей накопления белка nm23 в клетках первичных и вторичных очагов опухолевого поражения (рис. 1). Наблюдалось совпадение (57/110; 51,8%), уменьшение (17/110; 15,4%) и увеличение (29/110; 26,4%) уровня экспрессии маркера в клетках метастазов в печени по сравнению с первичной опухолью, а также отсутствие реакции (7/110; 6,4%) в метастазах при выраженной экспрессии белка клетками исходной опухоли.

Не было выявлено статистически значимых различий между изменениями экспрессии белка nm 23 в клетках РТК и их метастазах и основными клинико-морфологическими параметрами заболевания (табл. 1). Иммунореактивность в опухолевых клетках усиливалась при увеличении размера опухоли (показателя Т системы TNM;  $p = 0,135$ ), глубины инвазии (стадия по Dukes';  $p = 0,127$ ), а также при наличии регионарных метастазов (показателя N системы TNM;  $p = 0,229$ ), однако различия не достигали статистической значимости. Вместе с тем, наблюдалась связь повышенной экспрессии белка в первичных опухолях с развитием отдаленных метастазов РТК. Как видно из данных таблицы 1, в основной группе больных РТК с развившимися метастазами в печени частота вы-

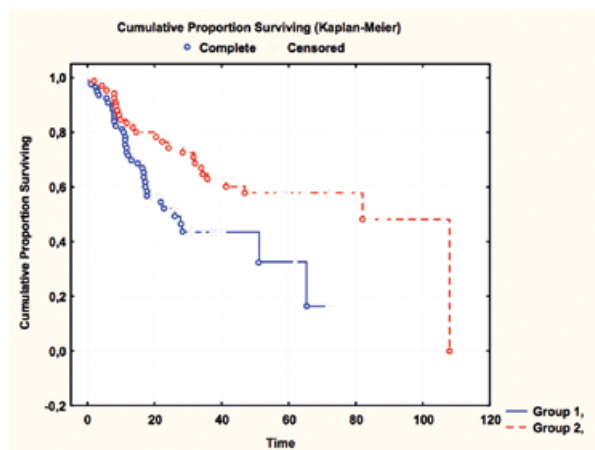
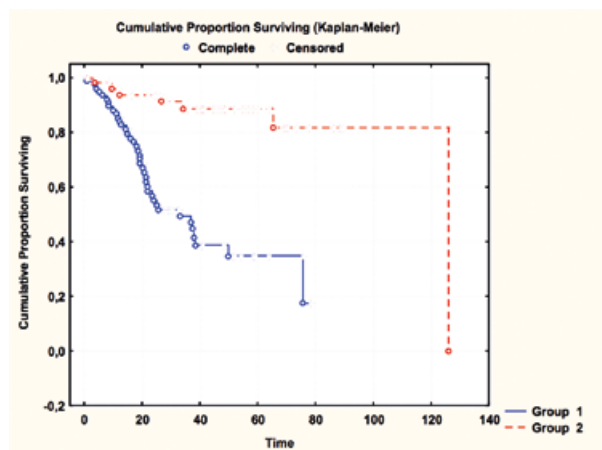


Рисунок 2. Общая (а) и безрецидивная (б) выживаемость больных РТК в зависимости от содержания белка nm23 в опухолевых клетках: сравнение nm 23-позитивной и nm 23-негативной групп.

Figure 2. General (a) and relapse-free (b) survival of CRC patients depending on the protein nm23 in tumor cells: comparison of nm 23-positive and nm 23-negative groups

явления высокого уровня экспрессии белка nm 23 в цитоплазме раковых клеток первичной опухоли была достоверно выше, чем в контрольной группе пациентов без клинически выявленных отдаленных метастазов (89/135, 65,9% и 52/129, 40,3%, соответственно,  $p < 0,0001$ ).

Nm23-иммунореактивность влияла не только на метастатический потенциал РТК, но и на клиническое течение заболевания. Неблагоприятный исход заболевания наблюдался у пациентов с антиген-позитивными опухолями чаще, чем у больных с антиген-негативными новообразованиями (71/89; 79,8% и 9/15; 60,0%, соответственно;  $p = 0,027$ ).

Содержание белка nm 23 в клетках опухолей было связано с показателями выживаемости больных РТК (табл. 2).

Кривые выживаемости, вычисленные по методу Kaplan-Meier, показывают, что пациенты с nm23-позитивным окрашиванием опухолей демонстрируют более низкий показатель 5-летней общей выживаемости, чем больные с негативной иммунореактивностью в опухоли (30,64 ± 5,37% и 63,5 ± 6,35%; log-rank  $p = 0,00001$ ) (рис. 2 а). Показатели БРВ у больных РТК также ухудшались при nm23-негативном статусе опухолей по сравнению с nm23-позитивным статусом (24,73 ± 6,72% и 35,23 ± 5,31%, log-rank  $p = 0,005$ ) (рис. 2 б).

Относительный риск развития метастазов в печени (Hazard Rate) не позднее 3 лет после операции был в 3.3 раза выше при неблагоприятном высоком уровне экспрессии маркера в опухолях больных РТК по сравнению с пациентами с nm23-негативным статусом опухоли.

### Заключение

Таким образом, гиперэкспрессия белка nm 23 часто выявлялась в первичных метастазирующих опухолях ТК и их метастазах в печени и была связана с высоким риском развития отдаленных метастазов, а также с неблагоприятным исходом заболевания и с ухудшением послеоперационной общей и безрецидивной выживаемости больных РТК. Высокий уровень экспрессии данного маркера являлся признаком неблагоприятного прогноза для больных РТК.

Изучение изменений экспрессии белка на поздних стадиях развития РТК свидетельствовало пользу предположения, что белок по-разному функционирует на ранних этапах канцерогенеза и в период рецидивирования и метастазирования опухоли.

Следует отметить, что экспрессия белка nm23 увеличивалась при развитии метастазов в печени вне зависимости от таких важных прогностических морфологических критериев как степень гистологической дифференцировки и размер опухоли, глубина инвазии опухоли в кишечную стенку и вовлечение регионарных лимфатических узлов.

Таким образом, в результате иммуногистохимического исследования в опухолях больных РТК выявлены изменения экспрессии белка nm 23, которые являются показателями возможного метастазирования и могут использоваться для индивидуального прогнозирования течения заболевания.

### Список литературы

1. Пожариский К. М., Леенман Е. Е. Прогностическое и предсказательное значение иммуногистохимических маркеров. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Ред. Петров С. В. и Райхлин Н. Т. Казань, 2004.
2. Brenner A. S., Thebo J. S., Senagore A. J., Duepree H. J., Gramlich T., Ormsby A., et al. Analysis of both NM23-H1 and NM23-H2 expression identifies "at-risk" patients with colorectal cancer. *Am Surg.* 2003; 69 (3): 203–208.
3. Gao Q. L., Ma D., Meng L., Wang S. X., Wang C. Y., Lu Y. P., et al. Association between Nm23-H1 gene expression and metastasis of ovarian carcinoma. *Ai Zheng.* 2004; 23 (6): 650–654.
4. Garinis G. A., Manolis E. N., Spanakis N. E., Patrinos G. P., Peros G., Menounos P. G. High frequency of concomitant nm23-H1 and E-cadherin transcriptional inactivation in primary non-inheriting colorectal carcinomas. *J Mol Med.* 2003; 81 (4): 256–263.
5. Nanashima A., Yamaguchi H., Sawai T., Yamaguchi E., Kidogawa H., Matsuo S., et al. Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumour biological factors. *Dig Dis Sci.* 2001; 46 (8): 1623–1628.

6. Bosnar M. H., De Gunzburg J., Bago R., Brecević L., Weber I., Pavelić J. Subcellular localization of A and B Nm23/NDPK subunits. *Exp Cell Res.* 2004; 298 (1): 275–284.
7. Dursun A., Akyurek N., Gunel N., Yamaç D. Prognostic implication of nm23H1 expression in colorectal carcinomas. *Pathology.* 2002; 34 (5): 427–432.
8. Forte A., D'Urso A., Gallinaro L. S. NM23 expression as prognostic factor in colorectal carcinoma. *G Chir.* 2002; 23 (3): 61–63.
9. Hayer J., Engel M., Seifert M., Seitz G., Welter C. Overexpression of nm23-H4 RNA in colorectal and renal tumours. *Anticancer Res.* 2001; 21 (4A): 2821–2825.
10. Terada R., Yasutake T., Nakamura S., Hisamatsu T., Sawai T., Yamaguchi H., et al. Clinical significance of nm 23 expression and chromosome 17 numerical aberrations in primary gastric cancer. *Med Oncol.* 2002; 19 (4): 239–248.

### References

1. Pozhariskii K. M., Leenman E. E. Prognosticheskoe i predskazatel'noe znachenie immunogistokhimicheskikh markerov. Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukholei cheloveka. Ed by Petrov S. V. i Raikhlin N. T. Kazan', 2004. (Russian).
2. Brenner A. S., Thebo J. S., Senagore A. J., Duepree H. J., Gramlich T., Ormsby A., et al. Analysis of both NM23-H1 and NM23-H2 expression identifies "at-risk" patients with colorectal cancer. *Am Surg.* 2003; 69 (3): 203–208.

3. Gao Q. L., Ma D., Meng L., Wang S. X., Wang C. Y., Lu Y. P., et al. Association between Nm23-H1 gene expression and metastasis of ovarian carcinoma. *Ai Zheng.* 2004; 23 (6): 650–654.
4. Garinis G. A., Manolis E. N., Spanakis N. E., Patrinos G. P., Peros G., Menounos P. G. High frequency of concomitant nm23-H1 and E-cadherin transcriptional inactivation in primary non-inheriting colorectal carcinomas. *J Mol Med.* 2003; 81 (4): 256–263.
5. Nanashima A., Yamaguchi H., Sawai T., Yamaguchi E., Kidogawa H., Matsuo S., et al. Prognostic factors in hepatic metastases of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumour biological factors. *Dig Dis Sci.* 2001; 46 (8): 1623–1628.

- ses of colorectal carcinoma: immunohistochemical analysis of tumour biological factors. *Dig Dis Sci.* 2001; 46 (8): 1623–1628.
6. Bosnar M. H., De Gunzburg J., Bago R, Brecević L., Weber I., Pavelić J. Subcellular localization of A and B Nm23/NDPK subunits. *Exp Cell Res.* 2004; 298 (1): 275–284.
  7. Dursun A., Akyurek N., Gunel N., Yamaç D. Prognostic implication of nm23H1 expression in colorectal carcinomas. *Pathology.* 2002; 34 (5): 427–432.
  8. Forte A., D'Urso A., Gallinaro L. S. NM23 expression as prognostic factor in colorectal carcinoma. *G Chir.* 2002; 23 (3): 61–63.
  9. Hayer J., Engel M., Seifert M., Seitz G, Welter C. Overexpression of nm23-H4 RNA in colorectal and renal tumours. *Anticancer Res.* 2001; 21 (4A): 2821–2825.
  10. Terada R., Yasutake T., Nakamura S., Hisamatsu T., Sawai T., Yamaguchi H., et al. Clinical significance of nm 23 expression and chromosome 17 numerical aberrations in primary gastric cancer. *Med Oncol.* 2002; 19 (4): 239–248.

#### Информация об авторах:

1. Головков Дмитрий Анатольевич – д. м.н., заведующий колопроктологическим отделением БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
2. Мошуров Иван Петрович – к. м.н., главный врач БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», заведующий кафедрой онкологии ИПДО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н. Н. Бурденко»
3. Делекторская Вера Владимировна – д. м.н., заведующая лабораторией гистохимии и электронной микроскопии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России
4. Суховерков Дмитрий Валентинович – врач-онколог БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
5. Быковцев Максим Борисович – врач-онколог БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
6. Мошуров Руслан Иванович – ординатор БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
7. Петров Леонид Олегович – к. м.н., научный сотрудник абдоминального отделения МНИОИ им. П. А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

#### Information about authors:

1. Dmitriy A. Golovkov – MD, head of coloproctological department of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
2. Ivan P. Moshurov – PhD, head doctor of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary», Head of department of oncology, Voronezh State Medical University named after N. N. Burdenko
3. Vera V. Delektorskaya – MD, head of the laboratory of histochemistry and electron microscopy, FSBO "N. N. Blokhin ROSC" of Ministry of Health
4. Dmitriy V. Sukhoverkov – oncologist of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
5. Maxim B. Bykovtsev – oncologist of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
6. Ruslan I. Moshurov – resident of BOH «Voronezh regional clinical oncological dispensary»
7. Leonid O. Petrov – PhD, researcher of abdominal department of P. Hertsen MORI – branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation

#### Оформление ссылки для цитирования статьи:

Головков Д.А., Мошуров И.П., Делекторская В.В., Суховерков Д.В., Быковцев М.Б., Мошуров Р.И., Петров Л.О. Прогностическая значимость содержания белка nm23 в опухолях больных колоректальным раком. *Исследования и практика в медицине.* 2016; 3(2): 31–36. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-4

Golovkov D.A., Moshurov I.P., Delektorskaya V.V., Sukhoverkov D.V., Bykovtsev M.B., Moshurov R.I., Petrov L.O. Prognostic significance of nm23 protein in the tumors of patients with colorectal cancer. *Issled. prakt. Med.* 2016; 3(2): 31–36. DOI: 10.17709/2409-2231-2016-3-2-4

Конфликт интересов. Все авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.  
Conflict of interest. All authors report no conflict of interest.