

УДК 618.1–006:577.15

Красносельський М.В., Сухін В.С., Гертман В.З., Сімонова-Пушкар Л.І.

## МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИЧНОГО ТА ПРОГНОСТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ В ОНКОГІНЕКОЛОГІЇ

ДУ «Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва НАМН України», м. Харків

*Представлені результати власних досліджень і огляд даних літератури про роль матриксних металопротеїназ (ММП) та їх тканинних інгібіторів (ТІМП) в процесах канцерогенезу. Основну увагу приділено змінам експресії ММП та ТІМП у хворих із злоякісними захворюваннями жіночої статеві сфери – на рак яєчників, шийки та тіла матки. Розглядаються можливості їх використання в онкогінекології як біомаркерів для діагностики та прогнозування перебігу злоякісних захворювань. У власних дослідженнях показані зміни експресії ключових показників ММП-2, ММП-7 і ТІМП-1 в сироватці крові, а ММП-9 в пухлині, у хворих з рецидивом саркоми матки в порівнянні із хворими в стадії ремісії. Зроблено висновок про перспективність подальшого дослідження матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів при злоякісних пухлинах матки для моніторингу, оцінки ефективності протипухлинної терапії та прогнозу перебігу захворювання.*

Ключові слова: матриксні металопротеїнази, тканинні інгібітори матриксних металопротеїназ, пухлини яєчників, пухлини матки, діагностика, прогноз.

*Дана робота є фрагментом НДР ДУ «ІМР НАМН України» «Визначення ролі молекулярно-біологічних маркерів в оцінці агресивності саркоми матки», № держ. реєстрації 0117U001047.*

В даний час не викликає сумнівів той факт, що прогноз більшості злоякісних новоутворень, в тому числі жіночих статевих органів, базується на ранній діагностиці, своєчасному початку лікування і оцінці ймовірності метастазування і рецидивування.

В останні роки велика увага приділяється вивченню молекулярно-біологічних маркерів (МБМ), що характеризують основні фази життєдіяльності різних злоякісних новоутворень.

Основна мета досліджень молекулярно-біологічних маркерів – аналіз можливості їх використання для оцінки індивідуального процесу розвитку злоякісних новоутворень, діагностики хвороби на її ранніх термінах, прогнозу перебігу онкопроцесу, ймовірності рецидивування і метастазування, оцінки чутливості пухлини до хіміопрепаратів і ефективності протипухлинного лікування.

Відомо, що фундаментальною властивістю злоякісної пухлини є її здатність до інвазії і метастазування, що є однією з головних причин смерті у хворих на злоякісні новоутворення [1]. У зв'язку з цим, триває пошук нових МБМ, що дозволяють адекватно оцінювати інвазивний і метастатичний потенціал первинної пухлини [2], який залежить від їх здатності розщеплювати компоненти позаклітинного матриксу – базальну мембрану, міжклітинну строму, стінки кровоносних і лімфатичних судин, а також будь-які компоненти, що містять структурні білки (колаген, еластин, ламініни тощо) [3;4]. Основну роль в процесі розщеплення структурних білків екстраклітинного матриксу виконують протеолітичні ферменти з групи матриксних металопротеїназ (ММП), які містяться як в пухлинних, так і в стромальних клітинах [5].

Встановлено, що ММП не тільки руйнують білки ПКМ і базальної мембрани, а й стимулюють міграцію пухлинних клітин, відіграють значну

роль у виживанні пухлинних клітин, беруть участь у регуляції неоангіогенезу, забезпечуючи цим додаткові шляхи евакуації клітин первинної пухлини, беруть участь у пригніченні протипухлинного імунітету [6;7].

На підставі первинної структури ММП, субстратної специфічності та клітинної локалізації їх поділяють на 3 групи, що включають 6 підродин [8]:

а) ММП секреторного типу (класичні, вільні, розчинні):

1) колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13, ММП-18);

2) желатинази (ММП-2, ММП-9);

3) матрилізину (ММП-7, ММП-26);

б) ММП, пов'язані з клітинними мембранами (мембранний тип ММП-14, -15, -16, 17, -24, -25);

в) ММП неклассифіковані (ММП-11, -12, -19, -20).

Молекули ММП секретуються клітинами в неактивному вигляді проферментів і активуються іншими протеїназами і другими агентами. Активіація проферменту відбувається поза клітиною або на її поверхні. Активність ферментів залежить як від рівня експресії їх генів, так і від присутності активаторів та інгібіторів. ММП відносять до «індукованих» ферментів, процес транскрипції яких контролюється цитокінами, ростовими факторами, гормонами і нейропептидами, факторами фізичного і оксидантного стресу [8].

Активність ММП у фізіологічних умовах регулюється специфічними тканинними інгібіторами (ТІМП), які пригнічують активність ММП, утворюючи з ними комплекси в співвідношенні 1:1 [8].

В даний час вивчені 4 білка, що входять в сімейство ТІМП – ТІМП-1, -2, -3, -4, які розрізняються за локалізацією. ТІМП-1, -2 і -4 секретуються в розчинній формі і локалізуються в позаклітинному просторі, а ТІМП-3 пов'язаний з ком-

понентами позаклітинного матриксу. Встановлено і деякі відмінності між ТІМП у специфічності їх зв'язування з ММП: вважається, що ТІМП-1 пригнічує в основному ММП-9, ТІМП-2 – ММП-2, а ТІМП-3 інгібує обидва ці ферменти. У більшості досліджень було показано, що будь-який ТІМП може інгібувати практично будь-яку ММП, але з різною швидкістю в різних тканинах [8;9;10].

ММП відіграють центральну роль в обміні білків сполучної тканини. Вони беруть участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах, таких, як ангиогенез, старіння, запалення та ін. ММП регулюють проникність судинної стінки, беруть участь в загоєнні ран [9;10].

В онкології роль ММП вперше показана на початку 80-х років в роботі R. Liotta і співавт. У процесі вивчення інвазії і метастазування меланоми шкіри було встановлено, що в цих процесах важливу роль відіграє протеоліз колагену IV, обумовлений активацією желатиназ А і В (ММП-2 і ММП-9) [11].

Надалі було виявлено підвищення активності ММП при прогресуванні раку грудної залози, шлунка, легень та інших злоякісних захворюваннях [12;13;14]. Встановлено, що багато пухлин мають локально збільшені рівні ММП, і це дає підставу вважати, що ці пухлини мають підвищену інвазивність. При цьому показано, що ММП активно секретуються як пухлинними, так і стромальними клітинами [15;16].

У деяких роботах було показано, що підвищений рівень ММП в пухлинах і біологічних рідинах організму сполучається зі зниженою експресією ТІМП [17;18]. В інших роботах було встановлено паралельне збільшення експресії ММП і ТІМП [19]. Очевидно, головну патологічну роль на цій стадії канцерогенезу відіграє не величина експресії ферментів і їх інгібіторів, а порушення їх балансу. Відповідно до сформованої концепції, порушення балансу між ТІМП/ММП у бік активації ММП підсилює злоякісне зростання.

Найбільша кількість досліджень в онкогінекології, присвячених вивченню стану протеїназно-інгібіторного комплексу і можливому використанню його як МБМ, проводилася при раку яєчників.

В експериментальних дослідженнях на клітинних лініях гінекологічних раків показана експресія ряду ММП, в тому числі ММП-2, і їх роль у формуванні інвазивного потенціалу клітин раку яєчників [20;21;22]. Це пов'язано з тим, що дані колагенази відіграють ключову роль при дозріванні фолікула в нормальних яєчниках. В оболонці фолікулів, що розвиваються, і в їх стромі базуються в основному ММП-2 та ММП-9, а також ТІМП-1, -2 і -3 [23]. На підставі експериментальних наведених даних указані металопротеїнази виявилися цікавими для клінічних досліджень.

Під час клінічних спостережень в карциномах яєчників у порівнянні з доброякісними і прикордонними пухлинами імуногістохімічно також бу-

ла виявлена більш висока експресія ММП-2 і ММП-9 на фоні зниженої експресії їх інгібіторів. Навпаки, в доброякісних і прикордонних пухлинах експресія ТІМП-1 і -2 була підвищеною [24].

Іншими авторами було показано, що високий рівень експресії обох колагеназ є значущим фактором несприятливого прогнозу безрецидивної та загальної виживаності [20].

У великій кількості робіт була встановлена перспективність визначення ММП-7 (матрилізину) при раку яєчників, експресія якого була вище у хворих на рак яєчників в порівнянні із доброякісними і прикордонними пухлинами, наростала відповідно до поширеності захворювання, позитивно корелювала з рівнями стандартного маркера СА-125. Звертало на себе увагу те, що зміни рівня експресії ММП-2 і -9, а також ТІМП-1 і -2 були менш значущими. За даними [24;25], визначення ММП-7 в сироватці крові є досить чутливим і специфічним маркером для ранньої діагностики раку яєчників і може бути включене до діагностичного комплексу поряд з СА-125.

За даними авторів [19], рівень сироваткового ТІМП-1 був вище при злоякісних пухлинах у порівнянні з доброякісними. Зростання експресії ТІМП-1 у онкохворих свідчить про поширеність пухлинного процесу і несприятливий прогноз [19].

Велике значення мають роботи, присвячені вивченню протеїназно-інгібіторного комплексу при злоякісних новоутвореннях матки. В експериментальній роботі на клітинних лініях гінекологічних раків (карциноми ендометрію, шийки матки та яєчників) встановлено наявність гіперекспресії декількох видів ММП [26].

Основний внесок в інвазивний і метастатичний потенціал плоскоклітинної карциноми шийки матки вносить збільшення експресії колагеназ ММП-1 і -14, желатинази ММП-9 і зниження експресії інгібіторів ТІМП-1 і -2 [27]. Це корелює з результатами інших авторів – головну роль в зростанні інвазивності неоплазованих клітин при раку шийки матки відіграють матриксні металопротеїнази (ММП) -1 і -2, рівень експресії яких прогресує зі зростанням пухлини. В інвазивних карциномах шийки матки гіперекспресія ММП-9 спостерігається на початкових стадіях раку шийки матки, що дозволяє розглядати ММП-9 як можливий маркер ранньої діагностики пухлини і її прогресії [28;29], а в процесі прогресування цей показник знижується [30]. Експресія ММП-2 у сироватці крові хворих була підвищена і корелювала з поширеністю захворювання.

У роботах, присвячених вивченню ролі ММП та їх інгібіторів у розвитку гладком'язових новоутворень матки і пухлин ендометрію, особливу увагу з науково-практичної точки зору як потенційні біологічні маркери заслуговують такі представники сімейства ММП, як ММП-1, -2, -7 і -9 та їх інгібітори.

Слід враховувати, що вкрай актуальною є задача пошуку критеріїв для ранньої диференціа-

льної діагностики доброякісних і злоякісних новоутворень матки. Тому важливими є роботи щодо порівняльного вивчення стану протеїназо-інгібіторного комплексу у хворих із доброякісними та злоякісними захворюваннями матки.

Так, порівняльне вивчення експресії ММП-2, -7 і -9, а також їх тканинних інгібіторів ТІМП-1 і -2 було проведено у 94 хворих на рак ендометрію і у 53 пацієнток із доброякісними захворюваннями ендометрію у сироватці крові [31]. Виявлено значуще збільшення рівнів ММП-7 і ТІМП-2 як при злоякісних, так і при доброякісних змінах ендометрію. Рівні ММП-2, -9 та ТІМП-1, навпаки, були знижені, особливо у хворих на рак ендометрію. Зроблено висновок, що дані показники не можна використати для первинної диференціальної діагностики захворювань ендометрію, але вони можуть бути корисними для моніторингу і прогнозу захворювання.

Слід зазначити, що останнім часом все більшу увагу дослідників привертає матриксна металопротеїназа ММП-7 або матрилізин.

Гіперекспресія ММП-7 описана на ряду злоякісних новоутворень, таких, як рак грудної залози, легені, шлунку, підшлункової залози, голови та шиї і ін. [32;33]. Як згадувалося раніше, при раку яєчників саме рівень ММП-7 в пухлинній тканині був вірогідно вище, ніж при доброякісних пухлинах, на відміну від показників ММП-2 і -9 [24].

У ряді досліджень імуногістохімічний аналіз пухлинних препаратів тіла матки показав наявність гіперекспресії декількох ММП (ММП-2, -7, -8, -9, -13) [32]. При цьому підвищені рівні більшості ММП в пухлинних препаратах не корелювали з метастатичним ураженням лімфовузлів. При карциномі ендометрію виявлена гіперекспресія великої кількості ММП (сім ферментів даної групи) з отриманням результатів на великій кількості клінічних спостережень, що дозволяє рекомендувати цей тест для використання в клініці [32].

Звертає на себе увагу те, що серед усіх досліджуваних ММП тільки гіперекспресія рівня матрилізину ММП-7 і ММП-9 прямо пов'язана з інвазією, ступенем метастазування і несприятливим прогнозом у хворих на рак тіла матки [32].

Представляє великий інтерес стан ММП і ТІМП в саркомах, як фіброзних пухлинах із найбільш розвиненою строю серед усіх солідних пухлин. Вивченню ролі ММП при саркомах м'яких тканин присвячені нечисленні дослідження [34]. В роботі [34] вивчалася роль різних ММП у пухлинах хворих із фіброматозом і саркомами кінцівок. Показано, що найбільш виражена експресія в усіх пухлинах відзначена для ММП-1, при цьому активність ТІМП-2 була вищою у фіброматозах у порівнянні із саркомами. Автори вважають, що саме стан ММП і ТІМП визначає онкогенез новоутворень в м'яких тканинах. Прогностична роль ММП в онкогенезі саркоми підтверджена в роботі [34], де на біопсійному мате-

ріалі декількох гістотипів сарком (ліпосаркоми, синовіальні саркоми і злоякісна пухлина оболонки периферичних нервів) визначали експресію ММП-2, ММП-9 і ТІМП-2. Автори показали, що динаміка зрушень вивчених показників має прогностичне значення для загальної виживаності і тривалості безрецидивного періоду у хворих [34].

Вивченню ролі протеїназо-інгібіторного комплексу при саркомах матки присвячені поодинокі дослідження. Так, при лейоміосаркомах виявлено зв'язок змін гена р53 і експресії ММП-9 [35;36]. Було встановлено, що в більшості пухлинних препаратів мутації гена р53 поєднувалися з високим рівнем експресії ММП-9. Зростання рівня експресії ММП-9 особливо виражене в метастазуючих саркомах [35].

До теперішнього часу більшість досліджень ММП та інших біомаркерів в саркомах проводилися на клітинних лініях [36;37]. Так, на клітинних лініях ендометріальної стромальної саркоми (ЕСС) і лейоміосаркоми (ЛМС) показано зв'язок порушень транскрипційної регуляції активності ММП-2 та інвазивного потенціалу пухлинних клітин [36]. На підставі отриманих даних, автори пропонують вважати профіль мікроРНК ММП потенційним прогностичним біомаркером цих агресивних пухлин.

У роботах Vodner K. і співавт. вивчали експресію ММП на препаратах лейоміосаркоми матки. Для ММП-1 виявлено значущу гіперекспресію у 86 % випадків, для ММП-2 – у 46 % випадків [38]. Виявлена позитивна кореляція між рівнем експресії ММП-2 і наявністю внутрішньосудинної інвазії. Статистично значущої залежності експресії ММП-2 від стадії пухлини і рецидивування не виявлено, однак в групі з ММП-2-негативним статусом виявлено тренд більш тривалої безрецидивної виживаності [38;39].

Експресія матрилізину (ММП-7), протеїнази, яка на даний момент більшістю дослідників вважається найбільш перспективним біомаркером серед металопротеїназ, що вивчаються в онкології [32], практично ще не вивчена при саркомах матки. Однак є поодинокі дослідження, результати яких викликають інтерес до даного ферменту при цих агресивних пухлинах. Так, в роботі [40] вивчали експресію ММП-7 в кожному компоненті карциносаркоми матки. Була виявлена вірогідна різниця в експресії ММП-7 між епітеліальними і саркоматозними компонентами карциносаркоми.

Аналіз вищенаведених робіт дозволяє вважати, що металопротеїнази-7, -9, -1, -2 є досить інформативними маркерами м'якотканинних сарком.

### Власні результати

В 2017 р. в клініці ДУ «ІМР НАМН України» нами було розпочато дослідження, метою якого було визначення змісту низки ММП і їх тканинних інгібіторів в пухлинах і сироватці (плазмі)

крові хворих з різними гістотипами сарком матки для виявлення найбільш перспективних ММП в прогностичному плані.

Матриксні металопротеїнази ММП-2, -7, -9 та їх тканинний інгібітор ТІМП-1 визначалися в сироватці крові 15 хворих на саркому матки, які пройшли хірургічне лікування та знаходяться під диспансерним наглядом в клініці ДУ «ІМР НАМН України» у 2016–2017 рр., або в них виявлено рецидив пухлини.

Першочерговим завданням на даному етапі роботи було визначити, чи є які-небудь відмінності досліджуваних показників в групі хворих з рецидивом пухлини від показників пацієнток, які перебувають в клінічній ремісії. Для цього було проведено порівняння між показниками в групі хворих з рецидивом пухлини (5 осіб) і хворих в стані ремісії (10 осіб).

Попередні результати, отримані на цій невеликій вибірці хворих, показали наявність певних відхилень в стані сироваткового протеїназо-інгібіторного комплексу у хворих з рецидивами саркоми матки в порівнянні з показниками пацієнток у стані клінічної ремісії. Так, в групі хворих з рецидивами був вірогідно знижений вміст ММП-2 (на 24 %) та підвищений вміст ММП-7 (на 33,5 %) відносно показників у групі з ремісією. Значення ТІМП-1 в сироватці крові хворих з рецидивами були помірно, але вірогідно вище показників у хворих з ремісією.

Вміст ММП-9 у сироватці крові обстежених хворих вірогідно не змінювався, але було виявлено підвищення вмісту цього ферменту у тканинах сарком. Так, встановлено, що помірний і високий вміст матриксної металопротеїнази ММП-9 спостерігався в 80 % сарком матки, що обумовлює можливість розвитку гематогенних метастазів.

В цілому, аналіз усіх наявних на тепер даних літератури свідчить про велике науково-практичне значення вивчення матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів при онкологічних захворюваннях і, зокрема, сарком, для характеристики пухлинного мікрооточення, позаклітинного матриксу зляксісних новоутворень, пошуку біологічних предикторів інвазивного і метастатичного потенціалу пухлинних клітин.

Подібні маркери можуть бути корисними для діагностики, моніторингу пацієнтів, прогнозу перебігу захворювання, ефективності протипухлинного лікування і оцінки чутливості до таргетної терапії, а також потенційними прогностичними біомаркерами цих агресивних пухлин, що вказує на перспективність їх вивчення шляхом проведення подальших досліджень.

### Література

1. Соухами Р.Л. Рак и его лечение / Р.Л. Соухами, Дж.С. Тобайас; пер. с англ. И. В. Филиппович [и сотр.]; [ред. А.М. Сдвижков]. – М.: БИНОМ. – Лаборатория знаний. – 2009. – 437 с.
2. Герштейн Е.С. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Вестник РАМН. – 2013. – № 5. – С. 16–27.

3. Бережная Н.М. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. I. Роль клеточных компонентов стромы в развитии опухоли / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун // Онкология. – 2016. – Т. 18, № 1. – С. 4–14.
4. Бережная Н.М. Физиологическая система соединительной ткани и онкогенез. II. Экстрацеллюлярный матрикс и метастазирование / Н.М. Бережная, В.Ф. Чехун // Онкология. – 2016. – Т. 18, № 3. – С. 164–176.
5. Клишо Е.В. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов // Сиб. онкол. журн. – 2003. – № 2. – С. 62–70.
6. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I. Характеристика ММП, регуляция их активности, прогностическое значение / И.И. Ганусевич // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 1. – С. 10–16.
7. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. I. Участие ММП в ангиогенезе, инвазии и метастазировании опухолей / И.И. Ганусевич // Онкология. – 2010. – Т. 12, № 2. – С. 108–114.
8. Visse R. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function and biochemistry / R. Visse, H. Nagase // Circulation Res. – 2003. – № 2. – P. 827–839.
9. Шадрина А.С. Классификация, регуляция активности, генетической полиморфизм матриксных металлопротеиназ в норме и при патологии / А.С. Шадрина, Я.З. Плиева, Д.Н. Кушлинский [и др.] // Альманах клин. мед. – 2017. – № 45 (4). – С. 266–279.
10. Маркелова Е.В. Матриксные металлопротеиназы, их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал / Е.В. Маркелова, В.В. Здор, А.Л. Романчук, О.Н. Бирко // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2016. – № 2. – С. 11–22.
11. Liotta L.A. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen / L.A. Liotta, K. Tryggvason, S. Garbisa [et al.] // Nature. – 1980. – Vol. 284. – P. 67–68.
12. Remacle A.G. Assay of matrix metalloproteinases types 1, 2, 3 and 9 in breast cancer / A.G. Remacle, A. Noel, C. Duggan [et al.] // Brit. J. Cancer. – 1998. – Vol. 77. – P. 926–931.
13. Kerkelä E. Matrix metalloproteinases in tumor progression: focus on basal and squamous cell skin cancer / E. Kerkelä, U. Saarialho-Kere // Exp. Dermatol. – 2003. – Vol. 12, № 2. – P. 109–125.
14. Иванников А.А. Матриксные металлопротеиназы и их тканевый ингибитор 2 типа в плазме крови первичных больных раком желудка: клинический анализ / А.А. Иванников, В.Л. Чанг, Е.С. Герштейн [и др.] // Вестник Томского государственного университета. – 2014. – Т. 19, № 6. – С. 1928–1935.
15. Мнихович М.В. Межклеточные и клеточно-матриксные взаимодействия в опухолях: современное состояние проблемы / М.В. Мнихович // Росс. мед.-биол. вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 3. – С. 161–170.
16. Mina L.A. Rethinking the metastatic cascade as a therapeutic target / L.A. Mina, G.W. Sledge // Nat. Rev. Clin. Oncol. – 2011. – № 8. – P. 325–332.
17. Кондакова И.В. Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и их тканевые ингибиторы как факторы метастазирования злокачественных новообразований головы и шеи / И.В. Кондакова, Е.В. Клишо, О.В. Савенкова [и др.] // Биомед. химия. – 2008. – Т. 54, Вып. 5. – С. 555–560.
18. Huang L-W. Differential expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 protein and mRNA in epithelial ovarian tumors / L-W. Huang, A.P. Garrett, D.A. Bell [et al.] // Gyn. Oncol. – 2000. – Vol. 77, № 3. – P. 369–376.
19. Sakata K. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, MT1-MMP) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in common epithelial tumors of ovary / K. Sakata, K. Shigemasa, N. Nagai, K. Ohama // Int. J. Oncology. – 2000. – Vol. 17, № 4. – P. 673–681.
20. Fu Z. The expression of tumor-derived and stromal-derived matrix metalloproteinases 2 predicted prognosis of ovarian cancer / Z. Fu, S. Xu, Y. Xu [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2015. – Vol. 25, № 3. – P. 356–362.
21. Герштейн Е.С. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников / Е.С. Герштейн, Д.Н. Кушлинский, Л.В. Адамян [и др.] // Молекулярная медицина. – 2013. – № 6. – С. 11–20.
22. Кушлинский Д.Н. Клиническое значение факторов ангиогенеза и матриксных металлопротеиназ у больных новообразованиями яичников: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.01.04 – «Биохимия» / Кушлинский Дмитрий Николаевич; МГМСУ им. А.И. Евдокимова. – Москва, 2014. – 25 с.
23. Goldman S. MMPs and TIMPs in ovarian physiology and pathophysiology / S. Goldman, E. Shalev // Front Biosci. – 2004. – Vol. 9. – P. 2474–2483.
24. Лактионов К.П. Исследование матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных с новообразованиями яичников / К.П. Лактионов, Н.В. Левкина, Д.Н. Кушлинский, Е.С. Герштейн // Гинекология. – 2012. – № 2. – С. 48–54.

25. Zohny S. Clinical utility of circulating matrix metalloproteinase-7 (MMP-7). CC chemokine ligand 18 (CCL 18) and CC chemokine ligand 11 (CCL 11) as markers for diagnosis of epithelial ovarian cancer / S. Zohny, S. Fayed // *Med. Oncol.* – 2009. – Vol. 27, № 4. – P. 1246–1253.
26. Schröpfer A. Expression pattern of matrix metalloproteinases in human gynecological cancer cell lines // A. Schröpfer, U. Kammerer, M. Kapp [et al.] // *BioMed Central Cancer.* – 2010. – № 10. – P. 553–561.
27. Соловьева Н.И. Матриксные металлопротеиназы и их эндогенные регуляторы при плоскоклеточной карциноме шейки матки: обзор собственных данных / Н.И. Соловьева, О.С. Тимошенко, Т.А. Гуреева, Е.В. Кугаевская // *Биомед. химия.* – 2015. – Т. 61, № 6. – С. 694–704.
28. Короленкова Л.И. Молекулярно-биологические маркеры адгезии, утраты межклеточных связей, инвазии и неоангиогенеза как факторы прогрессии цервикальных неоплазий и РШМ / Л.И. Короленкова, Е.В. Степанова, А.Ю. Барышников // *Росс. биотерапевт. журн.* – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 13–17.
29. Zhai Y. Adenovirus carrying TIMP-3: a potential tool for cervical cancer treatment / Y. Zhai, K.V. Hotary, B. Nan [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2008. – Vol. 108, № 1. – P. 234–240.
30. Абакумова Т.Б. Матриксные металлопротеиназы в сыворотке крови и лизате нейтрофилов при раке шейки матки / Т.Б. Абакумова, С.О. Генинг, Д.Р. Долгова, А.В. Фомина // *Сиб. онкол. журн.* – 2014. – Прил. № 1. – С. 18–25.
31. Герштейн Е.С. Клинические перспективы исследования матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия / Е.С. Герштейн, С.В. Муштенко, Р.В. Кузнецов [и др.] // *Альманах клин. мед.* – 2017. – № 45 (4). – С. 280–288.
32. Баринов В.В. Матриксная металлопротеиназа 7 при раке тела матки (обзор литературы) / В.В. Баринов, Р.И. Князев, И.И. Бокин, Е.А. Мустафина // *Онкогинекология.* – 2017. – № 7. – С. 31–36.
33. Li M. Role of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human cancer invasion, apoptosis, growth, and angiogenesis / M. Li, H. Yamamoto, Y. Adaci [et al.] // *Exp. Biol. Med.* – 2006. – Vol. 231. – № 1. – P. 20–27.
34. Roebuck M.M. Matrix metalloproteinase expression in related to angiogenesis and histologic grade in spindle cell soft tissue neoplasms of the extremities / M.M. Roebuck, T.R. Helliwell, I.H. Chaudhry [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 59–66.
35. Должиков А.А. Молекулярно-генетические факторы прогноза гладкомышечных новообразований матки: роль матриксных металлопротеиназ / А.А. Должиков, М.И. Чурносков, С.П. Пахомов [и др.] // *Курск. науч.-практ. вестник.* – 2012. – № 2. – С. 138–146.
36. Ravid Y. Uterine leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma have unique miRNA signatures / Y. Ravid, M. Formanski, Y. Smith [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2016. – Vol. 140, № 3. – P. 512–517.
37. Roomi M.W. Modulation of u-PA, MMPs and their inhibitors by a novel nutrient mixture in adult human sarcoma cells lines / M.W. Roomi, T. Kalinovsky, A. Niedzwiecki [et al.] // *Int. J. Oncol.* – 2013. – Vol. 43, № 1. – P. 39–49.
38. Bodner-Adler B. Expression of matrix metalloproteinases in patients with uterine smooth muscle tumors: an immunohistochemical analysis of MMP-1 and MMP-2 protein expression in leiomyoma, uterine smooth muscle tumor of uncertain malignant potential, and leiomyosarcoma / B. Bodner-Adler, K. Bodner, O. Kimberger [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2004. – Vol. 11, № 3. – P. 182–186.
39. Bodner-Adler B. MMP-1 and MMP-2 expression in uterine leiomyosarcoma and correlation with different clinicopathologic parameters / B. Bodner-Adler, K. Bodner, O. Kimberger [et al.] // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10, № 7. – P. 443–446.
40. Tanimoto H. Differential expression of matrix metalloproteinase-7 in each component of uterine carcinosarcoma / H. Tanimoto, K. Shigemasa, M. Sasaki [et al.] // *Oncol. Rep.* – 2000. – Vol. 7, № 6. – P. 1209–1212.

### Реферат

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОСТИЧЕСКОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ В ОНКОГИНЕКОЛОГИИ

Красносельский Н.В., Сухин В.С., Гертман В.З., Симонова-Пушкар Л.И.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, опухоли яичников, опухоли матки, диагностика, прогноз.

Представлены результаты собственных исследований и обзор данных литературы о роли матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов (ТИМП) в процессах канцерогенеза. Основное внимание уделено изменениям экспрессии ММП и ТИМП у больных со злокачественными заболеваниями женской половой сферы – раком яичников, шейки и тела матки. Рассматриваются возможности их использования в онкогинекологии как биомаркеров для диагностики и прогнозирования течения злокачественных заболеваний. В собственных исследованиях показаны изменения экспрессии ключевых показателей ММП-2, ММП-7 и ТИМП-1 в сыворотке крови, а ММП-9 в опухоли, у больных с рецидивом саркомы матки по сравнению с больными в стадии ремиссии. Сделан вывод о перспективности дальнейшего исследования матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов при злокачественных опухолях матки для мониторинга, оценки эффективности противоопухолевой терапии и прогноза течения заболевания.

### Summary

APPLYING MATRIX METALLOPROTEINASE IN DIAGNOSIS AND PROGNOSIS IN ONCOGYNECOLOGY

Krasnoselsky N.V., Sukhin V.S., Gertman V.Z., Simonova-Pushkar L.I.

Key words: matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, ovarian tumours, uterine tumours, diagnostics, prognosis.

The results of our own research and the review of literature data on the role of matrix metalloproteinases (MMPs) and their tissue inhibitors (TIMPs) in the processes of carcinogenesis are presented. The main focus is on changes in the expression of MMP and TIMP in patients with malignant diseases of the female genital area – ovarian, cervical and uterine cancer. Possibilities of their use in oncogynecology as biomarkers for diagnostics and prognosis of the course of malignant diseases are considered. In our own studies, changes are shown in the expression of the MMP-2, MMP-7 and TIMP-1 key indices in the blood serum, and MMP-9 in the tumor in patients with recurrence of uterine sarcoma, as compared with the patients in remission. We can conclude the further research of matrix metalloproteinases and their inhibitors in uterine malignant tumours for monitoring and evaluating the effectiveness of antitumor therapy and the prognosis of the course of the disease seems to be very promising.