

УДК 616-006+612.32

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ ТКАНЕВОЙ ИНГИБИТОР 2 ТИПА В ПЛАЗМЕ КРОВИ ПЕРВИЧНЫХ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА: КЛИНИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

© А.А. Иванников, В.Л. Чанг, Е.С. Герштейн, И.С. Стилиди,
Н.А. Огнерубов, Н.Е. Кушлинский

Ключевые слова: рак желудка; клинико-морфологические особенности; матриксные металлопротеиназы.

У 91 больного раком желудка I–IV стадии в плазме крови до лечения определен уровень матриксных металлопротеиназ (ММР-2, ММР-7, ММР-9), а также уровень их тканевого ингибитора 2 типа (ТИМР-2). Проведен анализ взаимосвязи указанных серологических показателей с некоторыми клинико-морфологическими особенностями заболевания. При этом прогностически значимых ассоциаций не обнаружено, за исключением ММР-7, уровень которой по мере увеличения распространенности процесса недостоверно повышался. Содержание ММР-7 в плазме крови больных раком желудка можно рассматривать в качестве серологического маркера для выявления и оценки распространенности процесса.

Рак желудка остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и в России. Несмотря на то, что в течение последних 10 лет заболеваемость раком желудка в большинстве развитых стран снижается, общее число ежегодно заболевших остается значительным [1].

Научно-технический прогресс открыл перед медициной широкие возможности для совершенствования диагностики онкологических заболеваний желудочно-кишечного тракта. Однако не вызывает сомнений тот факт, что неудовлетворительные результаты лечения рака желудка в значительной степени связаны с его поздней диагностикой [2].

Агрессивная хирургическая тактика и расширенные операции в конечном итоге имеют известный предел. Результаты многолетних попыток воздействовать на предположительно существующие даже на ранних стадиях имплантационные или гематогенные метастазы с помощью химиотерапии довольно скромные. Поэтому понятны стремления ученых, изучающих рак желудка, найти «ключ» к пониманию возможностей патогенетической регуляции процессов роста и дифференцировки злокачественной клетки [3].

В последние годы большое внимание уделяется изучению биологических свойств опухоли и созданию многофакторных систем прогноза при раке желудка, поскольку «классические» морфологические критерии прогноза не могут полностью объяснить все разнообразие биологических свойств опухоли и не всегда достаточно правильно предсказывают ее течение [4].

Многие исследователи дальнейший прогресс в повышении эффективности лечения рака желудка связывают не только с рациональным использованием комбинированных и комплексных методов лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических методов терапии, основанных на современных достижениях в изучении биохимии и молекулярной биологии опухолей.

Одним из основных механизмов инвазии злокачественных опухолей является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ) ассоциированными с опухолью протеазами, которые играют также важную роль в процессах метастазирования и неоангиогенеза. В опухолевой инвазии задействовано несколько классов протеаз, к важнейшим из которых следует отнести группу матриксных металлопротеиназ (ММР) или матриксинов, названных так именно за свою способность специфически гидролизовать все основные белки ВКМ, в первую очередь коллаген. ММР – мультигенное семейство, состоящее из более 20 секреторируемых и связанных с поверхностью клетки цинк-зависимых эндопептидаз. Важнейшими представителями ММР являются различные коллагеназы (ММР-1, ММР-8, ММР-13), стромелизины (ММР-3, ММР-10), матрилизин (ММР-7), желатиназы А и В (ММР-2, ММР-9). Активность ММР в межклеточном пространстве специфически подавляется тканевыми ингибиторами (ТИМР) – 4 структурно родственными белками, три из которых (ТИМР-1, -2 и -4) секретируются в растворимой форме, а один (ТИМР-3) – связан с ВКМ.

Заслуживает внимание работа О. Kemik et al. [5], где сравнивали показатели содержания ММР-1 и ТИМР-1 в плазме крови 50 здоровых доноров и 100 больных раком желудка до хирургического вмешательства методом иммуноферментного анализа. В результате были обнаружены достоверное повышение содержания исследуемых протеиназ в крови больных раком желудка по сравнению с контрольной группой и положительная корреляция с основными морфологическими параметрами: размером опухоли, глубиной инвазии, метастазами в лимфатических узлах и печени, стадией заболевания. При этом какой-либо значительной взаимосвязи с возрастом и полом пациентов, локализацией и гистологическим типом опухоли не выявлено. Авторы рассматривают возможность использования исследованных показателей в качестве перспек-

тивных маркеров при распространенном раке желудка. Возможность использования сывороточного уровня MMP-1 в качестве значимого диагностического и прогностического маркера рака желудка подтвердили в дальнейшем М. Kim et al. [6]. По их данным, чувствительность MMP-1 в качестве диагностического теста составила 62,5 % при специфичности также 62,5 %. Выживаемость пациентов с высоким уровнем MMP-1 в плазме крови была достоверно ниже, чем у больных с низким уровнем этого маркера.

Цель настоящего исследования – изучение содержания матриксных металлопротеиназ 2, 7 и 9 типа (MMP-2, MMP-7, MMP-9), а также их тканевого ингибитора 2 типа (TIMP-2) в плазме крови больных раком желудка до лечения и их взаимосвязи с основными клиническими характеристиками рака желудка. В качестве последних взяты: пол, возраст больных и индексы, характеризующие распространенность опухолевого процесса.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включен 91 больной раком желудка в возрасте от 16 до 84 лет (медиана 59 лет). В возрасте 51–60 лет было 36 (39,6 %) пациентов, 61–70 лет – 27 (29,7 %), моложе 50 лет – 14 (7,7 %), а старше 70 лет – 14 (7,7 %). Из них мужчин было 48 (52,8 %), женщин – 43 (47,2 %). В I стадии было 22/24,2 % пациента, во II – 11/12,1 %, в III – 37/40,7 %, в IV – 21/23,1 %. В теле желудка опухоль локализовалась у 23,1 % пациентов, проксимальный отдел был поражен в 15,4 %. В антральном отделе опухоль локализовалась у 22 % больных. Тело и проксимальный отдел желудка были поражены у 19,8 % больных, антральный отдел и тело – в 15,4 % наблюдениях. Тотальное поражение было констатировано у 4,4 % больных. Контрольную группу составили 22 практически здоровых донора соответствующего возраста и пола.

Содержание исследуемых белков определяли в плазме крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, с помощью стандартных наборов для прямого иммуноферментного анализа: «Human/Mouse/Rat MMP-2 (total)», «Human MMP-7 (total)», «Human MMP-9 (total)» и «Human TIMP-2» (Quantikine®, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет ELx800 (Bio-Tek Instruments, Inc., США). Статистический анализ результатов проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 7 и SPSS.

Результаты определения концентрации исследуемых белков в плазме крови больных раком желудка и контрольной группы представлены в табл. 1. Только уровень MMP-7 достоверно повышен у первичных больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), но превышение условной верхней границы нормы (4,1 нг/мл – уровень, наблюдавшийся у 90 % практически здоровых людей группы контроля) отмечено только у 19 из 89 больных (21 %).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты определения концентрации исследуемых белков в плазме крови больных раком желудка и контрольной группы представлены в табл. 1. Только уровень MMP-7 достоверно повышен у первичных больных раком желудка по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$), но превышение условной верхней границы нормы (4,1 нг/мл – уровень, наблюдавшийся у 90 % практически здоровых людей группы контроля) отмечено только у 19 из 89 больных (21 %).

Возраст больных раком желудка не был связан корреляционной зависимостью с уровнями MMP-7, MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-2. Однако дисперсионный анализ показал наибольший уровень MMP-7 в плазме крови больных раком желудка в возрасте от 60 до 69 лет. Таким образом, исходные уровни MMP-7 в плазме крови больных раком желудка минимальны у пациентов в возрасте до 50 и старше 70 лет. Частота выявления неблагоприятных значений MMP-7 – от 4,1 нг/мл и более – в возрастной группе пациентов (60–69 лет) достигала 32,3 % (табл. 2).

Напротив, более низкие значения MMP-9 были выявлены у больных раком желудка в возрасте до 50 и старше 70 лет, однако различия недостоверны. Частота выявления неблагоприятных (относительно группы контроля) значений MMP-9 ниже 100 нг/мл в плазме крови больных раком желудка была заметно выше у пациентов старше 70 лет (40 %).

Содержание MMP-2 в плазме крови достоверно повышалось с увеличением возраста больных раком желудка, однако все различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). При этом частота выявления неблагоприятных значений MMP-2 (менее 250 нг/мл) была наибольшей у пациентов в возрасте до 50 лет (57,1 %).

Что касается активности тканевого ингибитора TIMP-2, то отмечена только тенденция к снижению его концентрации в плазме крови больных раком желудка по мере увеличения возраста пациентов ($p > 0,05$).

Таким образом, исходные концентрации MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка не были достоверно связаны с возрастом пациентов. Однако в группах больных в возрасте до 50 и старше 70 лет чаще выявляли неблагоприятные зна-

Таблица 1

Концентрация (нг/мл) MMP-2, 7, 9 и TIMP-2 в плазме крови здоровых доноров и больных раком желудка

Показатель	Рак желудка		Контрольная группа	
	$M \pm m$	Медиана, диапазон	$M \pm m$	Медиана, диапазон
MMP-2	271 ± 8,6	268 105–576	282 ± 22,8	281 161–370
MMP-7	3,5 ± 0,4	2,9* 0–25,4	1,6 ± 0,4	1,2 0–6,9
MMP-9	178 ± 13,1	167* 0–626	279 ± 41,4	267 50,4–647
TIMP-2	77,1 ± 4,1	71,5 23,5–131	74,2 ± 10,8	74,5 39,6–114

Примечание: * $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

Содержание MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка (нг/мл) с учетом их возраста

Показатель	Возраст, лет	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	Медиана	Частота**
MMP-7	до 50	14	2,9 ± 0,9	1,7	2 (14,3 %)
	50–59	35	3,4 ± 0,4	2,8	10 (28,6 %)
	60–69	31	3,9 ± 0,8 ³	3,3	10 (32,3 %)
	70 и более	15	2,6 ± 0,9 ⁴	1,5	1 (6,7 %)
MMP-9	до 50	14	151 ± 22,3	148	4 (28,6 %)
	50–59	35	187 ± 25,5	159	10 (28,6 %)
	60–69	31	186 ± 19,8	196	9 (29,0 %)
	70 и более	15	158 ± 29,3	147	6 (40,0 %)
MMP-2	до 50	14	240 ± 20,0	230	8 (57,1 %)
	50–59	35	263 ± 14,8	256	17 (48,6 %)
	60–69	31	287 ± 15,0	283	10 (32,3 %)
	70 и более	15	270 ± 12,1	289	6 (40,0 %)
TIMP-2	до 50	5	69,6 ± 13,3	81,5	
	50–59	17	83,4 ± 6,4	74,9	
	60–69	15	76,8 ± 5,9	67,5	
	70 и более	4	61,4 ± 16,6	58,2	

Примечание: * – Mann-Whitney U-test; ** – частота выявления неблагоприятных значений маркера относительно контроля.

Таблица 3

Содержание MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка (нг/мл) с учетом индекса *T*

Показатель	<i>T</i>	<i>n</i>	<i>M ± m</i>	Медиана	<i>P</i>	Частота**
MMP-7	<i>T</i> ₁	21	3,6 ± 1,2	2,3	*0,6	3 (14,3 %)
	<i>T</i> ₂	11	3,5 ± 0,9	2,9		4 (36,4 %)
	<i>T</i> ₃	36	3,3 ± 0,5	2,7		10 (27,8 %)
	<i>T</i> ₄	21	3,5 ± 0,5	3,4		6 (28,6 %)
MMP-9	<i>T</i> ₁	21	148 ± 20,0	150	3–4 = 0,11	6 (28,6 %)
	<i>T</i> ₂	11	210 ± 25,5	196		4 (36,4 %)
	<i>T</i> ₃	36	203 ± 51,9	201		9 (25 %)
	<i>T</i> ₄	21	149 ± 21,1	118		8 (38,1 %)
MMP-2	<i>T</i> ₁	21	300 ± 17,5	296	1–3 = 0,07 1–4 = 0,07	5 (23,8 %)
	<i>T</i> ₂	11	279 ± 29,6	238		6 (54,6 %)
	<i>T</i> ₃	36	260 ± 11,2	264		15 (41,7 %)
	<i>T</i> ₄	21	255 ± 20,0	237		21 (52,4 %)
TIMP-2	<i>T</i> ₁	10	82,1 ± 8,3	86,0	0,6	
	<i>T</i> ₂	5	99,8 ± 12,4	111,8		
	<i>T</i> ₃	18	69,1 ± 6,1	64,0		
	<i>T</i> ₄	7	75,9 ± 7,9	70,6		

Примечание: * – Mann-Whitney U-test; ** – частота неблагоприятных значений относительно контроля.

чения, соответственно MMP-2 и MMP-9, при благоприятных уровнях белка MMP-7. Показатели MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 также не были связаны с полом больных раком желудка.

Нами оценена связь показателей MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 в плазме крови 89 первичных больных раком желудка со стадией заболевания (табл. 3).

Содержание MMP-7 в плазме крови достоверно не отражало распространенность заболевания по индексу *T*. Тем не менее, медиана уровня MMP-7 была наибольшей у пациентов с индексом *T*₄ и наименьшей при *T*₁. Частота выявления уровней MMP-7 выше расчи-

танного порогового значения в плазме крови больных с индексом *T*₁ была минимальной (14,3 %).

Содержание MMP-9 в плазме крови пациентов при раке желудка также не было достоверно связано с индексом *T*. Однако следует отметить, что медиана уровня MMP-9 была минимальной у больных при индексе *T*₄, составляя 118 нг/мл.

В то же время средний уровень MMP-2 в плазме крови у пациентов при раке желудка заметно снижался по мере увеличения стадии опухолевого процесса: выявлена тенденция к различию (*p* = 0,07) уровней MMP-2 у больных с индексом *T*₁ по сравнению с пациентами

с T_3 и T_4 . При этом частота неблагоприятных (относительно контроля) значений MMP-2 (менее 250 нг/мл) была минимальной в группе больных с T_1 .

Уровни TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка со степенью распространенности T_1 – T_2 достоверно не отличались от показателей группы пациентов с индексом T_3 – T_4 .

Таким образом, в плазме крови больных раком желудка со степенью распространенности T_4 чаще обнаруживали высокие уровни MMP-7 и низкие показатели MMP-9 и MMP-2.

Аналогичные закономерности выявлены и при изучении групп больных раком желудка с наличием и отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах (табл. 4). Так, медиана и средний уровень MMP-7 были наибольшими в группе первичных больных раком желудка при наличии множественных метастазов в регионарных лимфатических узлах (3 нг/мл), однако различия при этом статистически незначимы ($p = 0,3$). Частота выявления содержания MMP-7 в плазме крови выше порогового уровня практически не различалась у первичных больных без метастазов и с таковыми.

Среднее содержание MMP-9 в плазме крови было минимальным у больных раком желудка с множественными метастазами в регионарных лимфатических узлах. Частота неблагоприятных уровней MMP-9 была

минимальна в группе пациентов без метастазов – 18,9 % ($p = 0,15$). Среднее содержание MMP-2 было достоверно выше у больных с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах по отношению к пациентам с единичными метастазами. Частота неблагоприятных значений MMP-2 была заметно ниже в группе больных без метастазов по сравнению с пациентами с единичными метастазами 32,4 и 52,6 %, соответственно ($p = 0,18$).

Содержание TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка не зависело от наличия единичных и множественных метастазов в регионарных лимфатических узлах.

Обнаружена тенденция к более высокому содержанию MMP-7 и более низким уровням MMP-9 и MMP-2 в плазме крови больных раком желудка с отдаленными метастазами, по сравнению с пациентами без метастазов ($p > 0,05$; табл. 5).

Однако частота неблагоприятных значений MMP-9 в крови (менее 100 нг/мл) выявлялась в 2 раза чаще в группе больных с отдаленными метастазами по сравнению с группой пациентов без таковых (50,0 и 24,6 %, соответственно; $p = 0,067$). Различия в частоте выявления неблагоприятных (относительно контроля) значений MMP-2 у больных раком желудка в указанных группах были менее выражены, составляя, соответственно, 50,0 и 39,1 %.

Таблица 4

Содержание MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка в зависимости от индекса N (нг/мл)

Показатель	N	N	$M \pm m$	Медиана	P	Частота**
MMP-7	N_0	37	$3,5 \pm 0,7$	2,8	*0,6	9 (24,3 %)
	N_1	38	$3,2 \pm 0,4$	2,9		10 (26,3 %)
	N_2	14	$4,0 \pm 0,8$	3,0		4 (28,6 %)
MMP-9	N_0	37	$196 \pm 20,0$	191	0,3	7 (18,9 %)
	N_1	38	$171 \pm 17,3$	125		15 (39,5 %)
	N_2	14	$151 \pm 24,6$	131		5 (35,7 %)
MMP-2	N_0	37	$292 \pm 20,8$	295	0–1 = 0,03	12 (32,4 %)
	N_1	38	$250 \pm 12,6$	239		20 (52,6 %)
	N_2	14	$271 \pm 15,2$	259		5 (35,7 %)
TIMP-2	N_0	20	$81,0 \pm 7,2$	86	0,8	
	N_1	13	$69,4 \pm 4,8$	70,6		
	N_2	7	$81,7 \pm 8,1$	87,9		

Примечание: * – Mann-Whitney U-test; ** – частота выявления неблагоприятных значений относительно контроля.

Таблица 5

Содержание MMP-7, MMP-9, MMP-2 и TIMP-2 в крови больных раком желудка в связи с индексом M (нг/мл)

Показатель	M	N	$M \pm m$	Медиана	P	Частота**
MMP-7	M_0	69	$3,4 \pm 0,4$	2,9	*0,6	17 (24,6 %)
	M_1	20	$3,6 \pm 0,7$	3,0		6 (30,0 %)
MMP-9	M_0	69	$183 \pm 13,8$	171	0,5	17 (24,6 %)
	M_1	20	$161 \pm 34,6$	112		10 (50 %)
MMP-2	M_0	69	$276 \pm 10,1$	282	0,2	27 (39,1 %)
	M_1	20	$252 \pm 15,0$	248		10 (50,0 %)
TIMP-2	M_0	38	$77,0 \pm 4,4$	72,7	0,6	
	M_1	2	$84,7 \pm 13,2$	84,7		

Примечание: * – Mann-Whitney U test; ** – частота выявления неблагоприятных значений относительно контроля.

Таблица 6

Содержание MMP-7, MMP-9 и MMP-2 в крови больных раком желудка при метастазах различной локализации

Локализация метастазов		n	нг/мл		
			MMP-7 (медиана)	MMP-9 $M \pm m$	MMP-2 $M \pm m$
Печень	нет	71	2,9	182 ± 14,5	272 ± 10,3
	есть	3	3,4	127 ± 44,8	218 ± 23,5
Брюшина	нет	66	2,9	181 ± 14,5	267 ± 10,3
	есть	5	4,5	200 ± 88,5	225,0 ± 35,2
Л/узлы правые паракардиальные	нет	59	2,9	186 ± 15,6	273 ± 11,1
	есть	8	3,0	193 ± 34,3	283 ± 22,4
Л/узлы левые паракардиальные	нет	60	2,9	195 ± 15,5	273 ± 10,8
	есть	7	3,0	122 ± 21,3	288 ± 27,7
Л/узлы вдоль малой кривизны	нет	41	2,8	185 ± 15,4	290 ± 14,0*
	есть	26	3,0	191 ± 28,0	249 ± 12,4*
Л/узлы вдоль большой кривизны	нет	46	2,9	187 ± 14,5	284 ± 12,1
	есть	21	3,2	188 ± 33,2	253 ± 17,6
Супрапилорические л/узлы	есть	59	2,9	189 ± 15,8	279 ± 11,2
	нет	7	2,0	156 ± 22,9	231 ± 9,5
Инфрапилорические л/узлы	нет	55	2,9	191 ± 16,4	275 ± 11,6
	есть	11	3,0	157 ± 27,0	271 ± 20,3
Л/узлы вдоль левой желудочной артерии	нет	57	2,8	192 ± 16,1	273 ± 11,3
	есть	9	3,0	143 ± 23,7	285 ± 22,9
Л/узлы вдоль печеночной артерии	нет	62	2,9	187 ± 15,1	270 ± 9,6
	есть	3	2,7	171 ± 55,6	272 ± 35,2
Л/узлы чревного ствола	нет	60	2,9	188 ± 15,6	274 ± 10,8
	есть	6	2,7	162 ± 27,9	274 ± 33,5
Л/узлы в воротах селезенки	нет	60	2,9	195 ± 15,3*	271 ± 9,7
	есть	5	2,7	83 ± 10,5*	248 ± 30,6
Селезенка	нет	62	2,9	189 ± 15,1	270 ± 9,6
	есть	3	2,0	125 ± 36,5	259 ± 23,4

Примечание: * $p = 0,04$.

В то же время содержание TIMP-2 у двух пациентов с отдаленными метастазами при установлении диагноза было несколько выше, чем в группе без таковых, что, вероятно, связано с небольшим числом наблюдений. Корреляционную зависимость между содержанием TIMP-2 и MMP-2 в группе больных с отдаленными метастазами не оценивали.

Следовательно, по мере увеличения стадии рака желудка происходит увеличение содержания MMP-7 и снижение уровней MMP-9 и MMP-2 в плазме крови пациентов. Причем изменение выше указанных показателей происходит в сторону их неблагоприятных значений относительно контроля. Уровни TIMP-2 в плазме крови не были связаны со стадией заболевания.

Нами изучено содержание в плазме крови MMP-7, MMP-9 и MMP-2 у больных в зависимости от локализации метастазов (табл. 6).

Анализ полученных данных показал, что содержание MMP-7 в плазме крови больных раком желудка заметно повышалось, а MMP-2 – снижалось при наличии отдаленных метастазов в печени и по брюшине, однако различия статистически недостоверны, вероятнее всего, из-за небольшого числа наблюдений. У пациентов с метастазами в лимфоузлы вдоль малой кривизны желудка содержание MMP-2 в плазме крови достоверно снижалось ($p = 0,04$). При метастазах рака

желудка в воротах селезенки содержание MMP-9 в плазме крови достоверно было ниже ($p = 0,04$). Таким образом, показатели MMP-7, MMP-9 и MMP-2, определенные в плазме крови больных раком желудка до лечения, могут изменяться в сторону неблагоприятных уровней относительно контроля при наличии метастазов в печени, по брюшине, в воротах селезенки и вдоль малой кривизны желудка.

Не выявлено связи между содержанием MMP-7, MMP-9 и MMP-2, а также TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка и количеством пораженных метастазами регионарных лимфатических узлов. Показано, что содержание MMP-7, MMP-9, MMP-2, TIMP-2 в плазме крови больных раком желудка до лечения не было связано с такими факторами, как стеноз привратника и дисфагия.

Таким образом, полученные данные позволяют сделать следующие выводы: 1) только уровень MMP-7 достоверно повышен в плазме крови больных раком желудка по сравнению с контрольной группой; 2) не обнаружено значимых взаимосвязей исследованных показателей (MMP-7, MMP-9, MMP-2, TIMP-2) в плазме крови с основными клинико-морфологическими особенностями рака желудка: степень распространенности опухолевого процесса (T , N , M), пол и возраст пациентов; 3) в то же время содержание MMP-7 недос-

товерно повышалось при увеличении распространенности по индексам *T*, *N*, *M*, а содержание MMP-2 снижалось при увеличении указанных выше индексов; 4) содержание MMP-7 в плазме крови больных раком желудка достоверно повышалось, а MMP-2 снижалось при выявлении отдаленных метастазов в печени и по брюшине; 5) содержание MMP-7 в плазме крови больных раком желудка можно рассматривать в качестве серологического маркера для оценки распространенности процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена, 2013. 289 с.
2. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М., 2011. 536 с.
3. Никулин М.П., Сельчук В.Ю. Рак желудка // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11. № 26. С. 1441-1449.
4. Kim J.S., Kim M.A., Kim T.M. et al. Biomarker analysis in stage III-IV (M0) gastric cancer patients who received curative surgery followed by adjuvant 5-fluorouracil and cisplatin chemotherapy: epidermal growth factor receptor (EGFR) associated with favourable survival // Br. J. Cancer. 2009. V. 100. P. 732-738.
5. Kemik O., Kemik A.S., Sumer A. et al. Levels of matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitors of metalloproteinase-1 in gastric cancer // World J. Gastroenterol. 2011. V. 17 (16). P. 2109-2112.

6. Kim M., Kim H.J., Choi B.Y. et al. Identification of potential serum biomarkers for gastric cancer by a novel computational method, multiple normal tissues corrected differential analysis // Clin. Chim. Acta. 2012. V. 413. № 3-4. P. 428-433.

Поступила в редакцию 14 ноября 2014 г.

Ivannikov A.A., Chang V.L., Gerstein E.S., Stilidi I.S., Ognerubov N.A., Kushlinsky N.E. MATRIX METALLO-PROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITOR OF TYPE 2 IN BLOOD PLASMA OF GASTRIC CANCER PRIMARY PATIENTS: CLINICAL ANALYSIS

91 patients with gastric cancer of I-IV stages in plasma prior to treatment levels of matrix metallo-proteinases (MMP-2, MMP-7, MMP-9) and their level of tissue inhibitor type 2 (TIMP-2) are determined. The analysis of the relationship of these serological indicators with some clinical and morphological features behind-the-disease is conducted. In this prognostically significant associations were found, with the exception of MMP-7, the level of which the increasing prevalence of the process increased insignificantly. The content of MMP-7 in the blood plasma of patients with gastric cancer can be treated as a serological marker for the identification and assessment of the propagation-lence process.

Key words: gastric cancer; clinical and morphological features; matrix metalloproteinases.

Иванников Андрей Андреевич, Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация, зам. главного врача по медицинской части, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Ivannikov Andrey Andreyevich, Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Vice Main Doctor for treatment work, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Чанг Виктор Луисович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, клинический ординатор кафедры онкологии, оперативной хирургии и топографической анатомии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Chang Viktor Luisovich, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Clinical Ordinator of Oncology, Operative Surgery and Topographic Anatomy Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Gerstein Elena Sergeevna, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Scientific Worker of Laboratory of Clinical Biochemistry, e-mail: esgershtein@gmail.com

Стилиди Иван Сократович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. хирургическим отделением № 6 (абдоминальной онкологии), член-корреспондент РАМН, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Stilidi Ivan Sokratovoch, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Surgery Department № 6 (abdominal oncology), Correspondent-member of Russian Academy of Medical Sciences, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой онкологии, оперативной хирургии и топографической анатомии, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseyevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Head of Oncology, Operative Surgery and Topographical Anatomy Department, e-mail: ognerubov_n.a@mail.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Kushlinskiy Nikolay Evgenyevich, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Correspondent-member of Russian Academy of Medical Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry of SRI of Clinical Oncology, e-mail: biochimia@mtu-net.ru