

УДК 616-006

РАК ЖЕЛУДКА: МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

© Е.А. Короткова, А.А. Иванников, Н.А. Огнерубов, Е.С. Герштейн, В.Л. Чанг

Ключевые слова: рак желудка; эпидемиология; диагностика; метастазирование; матриксные металлопротеиназы; опухолевая прогрессия.

Приведен обзор литературы, посвященный вопросам эпидемиологии, диагностики и молекулярно-биологическим особенностям рака желудка. Показана роль матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов в инвазии и метастазировании опухоли, в т. ч. и при раке желудка. При этом клинически и экспериментально продемонстрировано увеличение экспрессии матриксных металлопротеиназ и их активности по отношению к гену 4 типа в процессе метастазирования. Доказана корреляционная взаимосвязь между повышением экспрессии матриксных металлопротеиназ опухолевыми клетками с прогрессией, метастазированием и ангиогенезом.

1. ОСНОВНЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭПИДЕМИОЛОГИИ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ РАКА ЖЕЛУДКА

Рак желудка (РЖ) остается одним из самых распространенных злокачественных новообразований в мире и в России. Несмотря на то, что в течение последних 30 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].

Несмотря на высокий уровень заболеваемости, нигде в мире, кроме Японии, реально не практикуется скрининг населения на выявление РЖ [2–3]. В первую очередь к основным сложностям, мешающим внедрению в повседневную клиническую практику массовых профилактических мероприятий, следует отнести отсутствие простых и дешевых методов обследования, а также специфических маркеров РЖ. Соответственно, если в Японии ранний рак желудка (РРЖ) выявляется у 30–60 % первичных больных, то в Западной Европе не более чем в 14–17 % случаев [4–6]. В России этот показатель, к сожалению, еще ниже, в большинстве лечебно-профилактических учреждений диагноз рак желудка устанавливается уже при III–IV стадиях заболевания (более 70 % больных) [4; 7–8].

По данным онкологической статистики в Российской Федерации в 2010 г. количество вновь выявленных больных РЖ составило 39 775 человек (28,3 на 100 000 населения). В общей структуре смертности от злокачественных новообразований РЖ занимает 2 место (11,9 %), уступая лишь раку легкого. В 2010 г. от РЖ умерло 34 438 человек (26,3 на 100 000 населения) [1]. Ежегодно в России регистрируется около 45000 заболевших РЖ, абсолютное большинство имеют местнораспространенные и диссеминированные формы заболевания [9–10]. По причине того, что более чем у 70 %

первично выявленных больных заболевание регистрируется при III–IV стадии, отдаленные результаты лечения РЖ продолжают оставаться неудовлетворительными [9; 11]. Показатели 5-летней выживаемости после радикальных вмешательств в большинстве клиник не превышают 36,0 % [12–14].

Несмотря на некоторые успехи комбинированных методов лечения РЖ, именно хирургический метод остается стандартом, позволяющим добиться полного излечения. Современная хирургическая стратегия по отношению к РЖ включает выполнение радикальной операции с применением комбинированных резекций и расширенных лимфодиссекций (ЛД) [14–16].

Принципы хирургического лечения больных РЖ достаточно четко проработаны и описаны [16–18]. Основными принципами оперативного лечения РЖ являются: максимальная безопасность вмешательства, онкологическая адекватность и высокая функциональность [2]. Радикальная резекция опухоли (R₀ резекция) служит главным фактором в сокращении локальных рецидивов РЖ, но эта цель может быть достигнута только при условии безопасного, с онкологической точки зрения, уровня резекции, резекции «en block» и радикальной ЛД [19].

Как уже отмечалось, рак желудка остается широко распространенным заболеванием во многих странах мира, в т. ч. и в России. 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 адьювантной, неоадьювантной, регионарной, внутриполостной химиотерапии довольно скромные. Поэтому понятны стремления ученых, изучающих РЖ, найти «ключ» к пониманию возможностей патогенетической регуляции процессов роста и дифференцировки злокачественной клетки [15].

В последние годы появились попытки исследования биологических свойств опухоли и создания многофакторных систем прогноза РЖ, т. к. «классические» морфологические критерии прогноза не могут полностью объяснить все разнообразие биологических

свойств опухоли и не всегда достаточно правильно предсказывают ее течение [20].

2. МОЛЕКУЛЯРНО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАКА ЖЕЛУДКА

Злокачественный фенотип опухоли определяется сочетанием множества молекулярных изменений, накопление которых в процессе опухолевой прогрессии обусловлено нарушением активности и функционирования целого ряда генов и продуктов их экспрессии [21]. На метастатический потенциал злокачественных новообразований, в т. ч. и РЖ, влияют различные молекулярно-биологические факторы, которые составляют особую группу и связаны как с нарушениями в самих опухолевых клетках, так и с состоянием внеклеточного матрикса (ВКМ) [22]. Клиническую значимость в процессе прогрессии и метастазирования РЖ имеют изменения активности и взаимодействия таких факторов эпителиального и стромального происхождения, как адгезивные белки и молекулы межклеточных контактов, белки и гликопротеиды ВКМ, компоненты базальных мембран (БМ), протеолитические ферменты, секретируемые клетками опухоли и ВКМ, факторы роста и их рецепторы, опухолевые супрессоры. Кроме того, нельзя не учитывать некоторые аспекты взаимодействия этих факторов с основными показателями пролиферативной активности опухолевых клеток и апоптоза [23].

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.

3. РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ИНВАЗИИ И МЕТАСТАЗИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Опухолевым клеткам для инвазии и метастазирования необходимы ряд свойств для преодоления биологических препятствий: способность проникать в глубину окружающих нормальных тканей, в т. ч. в кровеносные или лимфатические сосуды; способность выживать после попадания в сосуды, а затем – выходить из них и размножаться в несвойственном для данного типа клеток микроокружении, давая новый очаг опухолевого роста.

Неотъемлемой частью многих физиологических процессов, например, развития, роста и регенерации ткани, является деградация внеклеточного матрикса. Этот процесс необходим также и для инвазии и метастазирования опухоли, поскольку основные структурные белки ВКМ являются главным барьером для распространения опухолевых клеток.

Внеклеточный матрикс представляет собой сложную структуру, в которой взаимодействует целый ряд адгезивных белков и других компонентов [24]. Наиболее многочисленным классом белков ВКМ являются коллагены, которые играют важную роль в сохранении нормальной структуры и функции соединительной ткани. В настоящее время идентифицировано 14 разных типов коллагеновых молекул, из которых наиболее

хорошо охарактеризованы интерстициальные фибриллярные коллагены I, II, III, V и XI типов. Кроме коллагенов в матриксе присутствуют глюкозаминогликаны, протеогликаны, фибронектин, ламинин (Lam) и эластин. Рецепторами для белков ВКМ являются преимущественно интегрины.

ВКМ может образовывать базальные мембраны – тонкие структуры, расположенные под эпителиальными и эндотелиальными клетками, а также окружающие мышцы и нервные волокна. В создании базальных мембран принимают участие несколько типов специализированных молекул: коллаген IV типа (Coll IV), Lam, гепаран сульфат, энтактин. Для инвазии и метастазирования опухоль должна пенетрировать или разрушить базальные мембраны эпителиальных тканей, а затем и базальные мембраны окружающих кровеносных и лимфатических сосудов, нервов, мышечных клеток. Выработка протеолитических ферментов, которые разрушают адгезивные белки и другие компоненты ВКМ, влияет на подвижность опухолевых клеток и облегчает их инвазию в окружающие ткани. Эти же процессы лежат в основе метастазирования злокачественных опухолей человека [25–26].

В настоящее время известно, что во все этапы прогрессии опухолевого процесса вовлечены матриксные металлопротеиназы (ММП) – семейство, состоящее из более 20 секретируемых или связанных с поверхностью клетки цинк-зависимых эндопептидаз, способных сообщать к протеолизу всех компонентов ВКМ [27–29]. Существуют многочисленные модели *in vivo* и *in vitro*, доказывающие роль ММП в разрушении ВКМ [30].

В зависимости от структурных и функциональных особенностей и субстратной специфичности ММП подразделяются на несколько подсемейств. Исторически ММП были подразделены на коллагеназы, желатиназы, стромелизины и матрилизины на основании их специфичности по отношению к компонентам ВКМ. Учитывая, что в настоящее время обнаруживается все больше видов субстратов ММП, старая классификация была пересмотрена и металлопротеиназы были классифицированы согласно их структуре на 8 подтипов: 5 секретируемых и 3 мембранных (MT-ММП) [31].

Коллагеназы: Коллагеназа-1 (ММП-1), коллагеназа-2 (ММП-8) и коллагеназа-3 (ММП-13) являются главными секретируемыми нейтральными протеиназами, способными инициировать деградацию природного коллагена I, II, III, и V типов и, очевидно, играют решающую роль в деградации коллагенов ВКМ в различных физиологических и патологических процессах [32]. Экспрессия коллагеназы-1 (ММП-1) *in vitro* наблюдается в областях быстрого ремоделирования. ММП-1 экспрессируется несколькими типами клеток, включая фибробласты, кератиноциты, хондроциты, моноциты, гепатоциты и различными опухолевыми клетками. Субстраты для ММП-1 – коллагены I, II, III, VII, VIII, X, агрекан, серпины и α 2-макроглобулин [32].

Коллагеназа-2 (ММП-8) синтезируется полиморфоядерными лейкоцитами, накапливается в их секреторных гранулах и высвобождается в ответ на определенные стимулы. Кроме того, экспрессия ММП-8 наблюдается в хондроцитах, синовиальных фибробластах и в эпителиальных клетках [32].

ММП-13 была изначально выделена из тканей рака молочной железы человека. По сравнению с другими коллагеназами ее субстратная специфичность более широкая. Благодаря ее способности вызывать деграда-

цию обширной области компонентов ВКМ, физиологическая экспрессия ММП-13 ограничивается быстрым и эффективным ремоделированием коллагенов ВКМ, таким как развитие зародышевой кости и постнатальное ремоделирование кости [32]. С другой стороны, ММП-13 экспрессируется в местах чрезмерной деградации ВКМ в костноуставных хрящах, хронических язвах кожи, интестинальных язвах и периодонтитах, а также в злокачественных опухолях, таких как рак молочной железы [33], плоскоклеточные ороговевающие карциномы кожи головы, шеи, вульвы [34], базальноклеточный рак кожи [35].

Стромелизины: в подгруппу стромелизинов входят стромелизин-1 (ММП-3), стромелизин-2 (ММП-10), две другие ММП со специфичным аналогичным субстратом, и макрофагальная ММП-12. ММП-3 и ММП-10 экспрессируются как нормальными, так и трансформированными фибробластами и клетками плоского эпителия [32; 34]. Стромелизины разрушают компоненты базальной мембраны, такие как коллаген IV типа, нидоген, фибронектин, матрилизин, а макрофагальные ММП способны разрушать эластин [32].

Желатиназы/коллагеназы IV: семейство желатиназ состоит из двух протеиназ: желатиназы А (ММП-2) и желатиназы В (ММП-9). Желатиназа-А (72 кДа) экспрессируется и нормальными, и трансформированными клетками. Желатиназа-В (92 кДа) продуцируется кератиноцитами, моноцитами, альвеолярными макрофагами, полиморфноядерными лейкоцитами и разнообразными злокачественными клетками. Кроме способности разрушать желатин, ламинин, нидоген, ММП-2 может уничтожать природный коллаген I типа и протеолитически активировать ММП-9 и ММП-13 [32].

ММП мембранного типа: первая ММП мембранного типа (МТ1-ММП/ММП-14) была выделена из клеток инвазивного рака легкого [36]. Характерным

для этого типа ММП является пятый домен модулярной структуры, похожий на структуры коллагеназы и стромелизинов. ММП мембранного типа содержат также короткий С-концевой трансмембранный домен, внутриклеточный домен и RXXXR домен, который чувствителен к внутриклеточной протеолитической активации фурином [36]. Также выделены три добавочные МТ-ММП: МТ2-ММП (ММП-15), МТ3-ММП (ММП-16), МТ4-ММП (ММП-17) [32]. Активная МТ1-ММП служит рецептором клеточной мембраны для формирования латентного комплекса ММП-2 (про-ММП-2) и тканевого ингибитора ТИМП-2. Кроме того, МТ1-ММП и МТ2-ММП протеолитически активируют про-ММП-2 на клеточной поверхности, а также разрушают коллагены I, II и III типов, желатин, фибронектин, ламинин, витронектин и агрекан. *In vivo* МТ1-ММП экспрессируется стромальными фибробластами перифокального воспаления и опухолевыми клетками [32].

Другие типы ММП: ММП-11, по структуре напоминающая структуру стромелизина и коллагеназы, была выделена из ткани инвазивного рака молочной железы. ММП-11 не разрушает компоненты внеклеточного матрикса, но приводит к деградации ингибиторов сериновых протеиназ: $\alpha 1$ -протеиназы и $\alpha 1$ -антитрипсина [32]. Белковая структура ММП-19 аналогична ММП-1; -3; -10; -11. Способность ММП-19 разрушать природные компоненты ВКМ неизвестна. Энамелизин (ММП-20), выделенный из одонтобластных клеток, является самым поздним членом семейства человеческих ММП [32]. Экспрессия энамелизина наблюдалась только в зубных тканях, что наводит на мысль о специфической роли его в ремоделировании зубной эмали.

Большинство ММП секретируются как латентные предшественники, которые протеолитически активируются во внеклеточном пространстве [32].

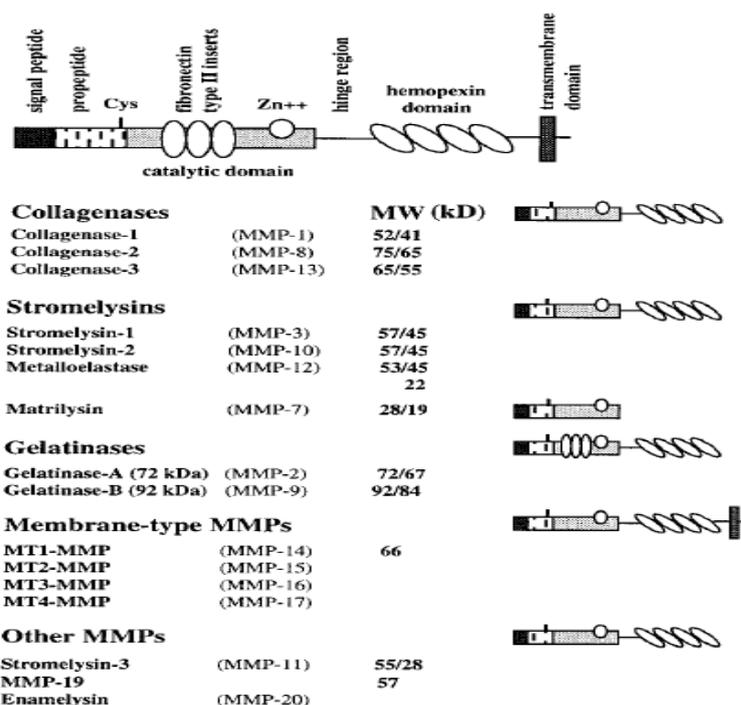


Рис. 1. Структура матричных металлопротеиназ [32]

Структурная основа всех ММП состоит из сигнального пептида, пропептида, каталитического домена с очень консервативным цинк-связывающим участком и гемопексин-содержащего домена, соединяющегося с цитолитическим доменом [37] (рис. 1).

Желатиназы ММП-2 и ММП-9 содержат вставку фибронектинового типа II, связывающегося с каталитическим доменом. Мембранный тип содержит трансмембранный домен в С-концевом участке гемопексин-подобного домена, а в матрилизине – самой маленькой ММП (ММП-7) гемопексиновый домен отсутствует [32; 38].

Роль ММП в прогрессии и метастазировании опухолей впервые определена R. Liotta et al. в начале 1980 гг., когда был обнаружен протеолиз коллагена IV типа в процессе инвазии и метастазирования меланомы кожи и стало ясно, что он обусловлен, главным образом, протеолитической активностью желатиназы А (ММП-2) и/или у желатиназы В (ММП-9) [39]. Первоначально предполагалось, что опухолевые клетки самостоятельно вырабатывают ММП, а стромальные клетки индуцируют секрецию ММП опухолями. Позднее была сформулирована концепция о том, что стромальные клетки сами экспрессируют ММП. Анализ методом гибридизацией *in situ* показал, что стромальные клетки экспрессируют ММП даже чаще, чем опухолевые. Выделение многих ММП клетками соединительной ткани, включая фибробласты и воспалительные клетки, является ответной реакцией на возникновение опухоли. Однако существуют исключения, например, матрилизин (ММП-7), как правило, экспрессируется эпителиальными клетками опухоли. В случае желатиназы А

(ММП-2) известно, что ее мРНК продуцируется преимущественно стромальными клетками, но сам фермент секретируется и активируется на границе опухолевой и нормальной ткани [40].

Как уже говорилось, все члены семейства ММП способны гидролизовать основные белковые компоненты ВКМ, включая протеогликаны, ламинин, фибронектин, желатин, коллаген, энтактин, тенаскин, витронектин и многие другие. Молекулы, участвующие в деградации ВКМ, нарушают его целостность и создают условия для развития патологических процессов, таких как инвазия и метастазирование злокачественной опухоли. Остается открытым вопрос о степени деградации внеклеточного матрикса, которая инициирует процесс инвазии опухолевой клетки. Некоторые ферменты, разрушающие внеклеточный матрикс, служат активаторами нижележащих протеиназ, тем самым формируя ферментативный каскад, приводящий к деградации ВКМ.

Кроме разрушения компонентов ВКМ, функцией ММП может быть активация других металлопротеиназ, усиливающая процесс деградации внеклеточного матрикса, в результате которого опухолевая клетка может свободно мигрировать в строму и дальше интравазировать в кровеносное русло с последующей экстравазацией, основывая новый метастатический очаг (рис. 2). Опухолевая клетка находится в тесном контакте с внеклеточным матриксом на всех этапах инвазии.

Отмечается патологическая экспрессия регуляторных белков, что помогает опухолевой клетке пройти все этапы метастазирования. Факторы роста и цитокины взаимодействуют с ВКМ, базальными мембранами

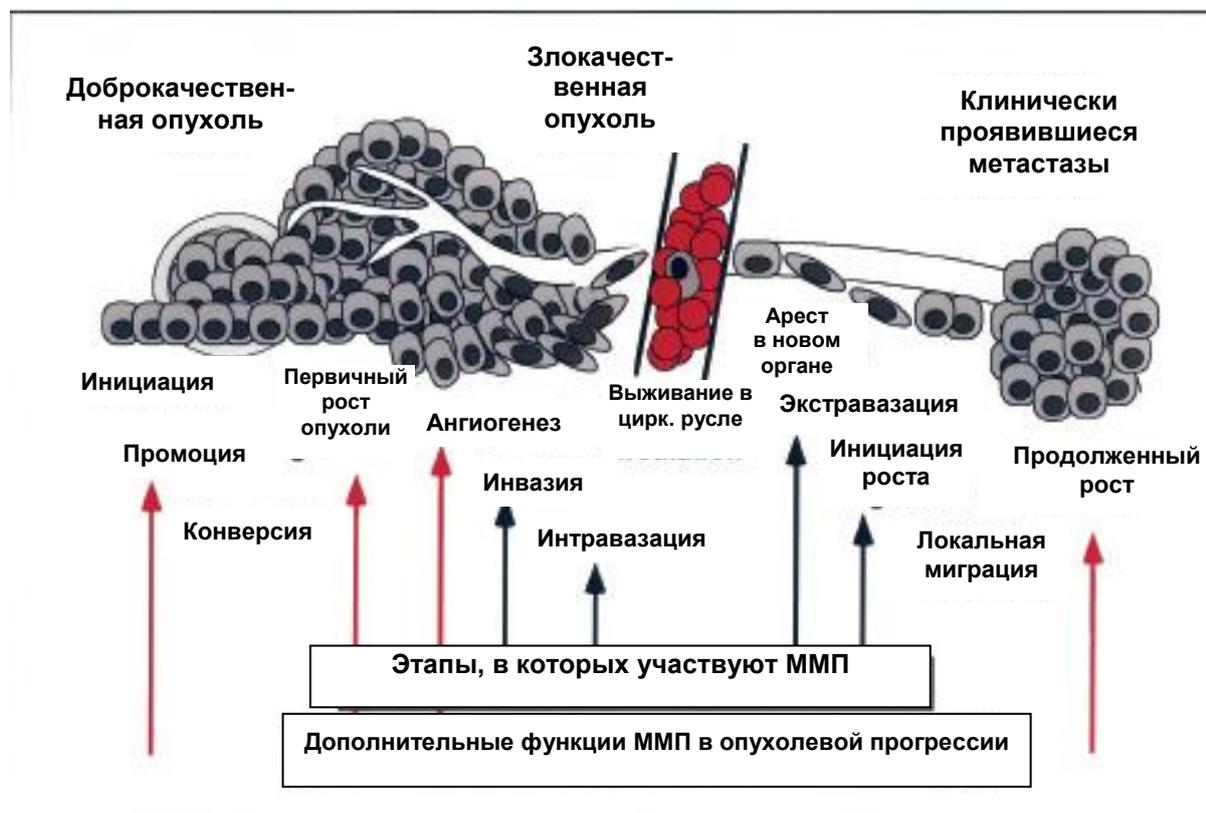


Рис. 2. Роль матриксных металлопротеиназ в опухолевой прогрессии [41]

эндотелия сосудов, клетками крови и микросредой в месте образования метастаза и, в конечном счете, замещают нормальную ткань в процессе развития метастатического очага [42].

Активация ММП *in vivo* в межклеточном пространстве специфически подавляется эндогенными тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (ТИМП), которые соединяются с цинк-связывающими местами активных ММП в эквимолярном соотношении. ТИМП образуют прочные комплексы как с активными формами ММП, так и с их секретируемыми проферментами, посредством этого регулируя их активность [43]. Регуляторные пути, влияющие на процессы деградации ВКМ, в процессе канцерогенеза нарушаются.

Семейство ТИМП состоит из четырех структурно родственных белков, три из которых – ТИМП-1,2 и четыре секретируются в растворимой форме, а один – ТИМП-3 – связан с ВКМ. Ингибиторы индуцируют изменения морфологии клетки, стимулируют рост некоторых типов клеток, участвуют в стероидогенезе и в развитии герминогенных клеток обоих полов. ТИМП-1 и -3 обладают антиангиогенными свойствами, а ТИМП-2 вовлекается в активацию ММП-2. По своей структуре ТИМП высоко специфичны к активному связывающему участку ММП (по принципу «ключ-замок») [44].

Все ТИМП ингибируют полный спектр ММП, за исключением ТИМП-1, который не в состоянии ингибировать МТ1-ММП [45]. Помимо ингибирования активности металлопротеиназ, ТИМП имеют другие биологические функции. ТИМП-2 (но не ТИМП-1) специфично ингибирует рост эндотелиальных клеток, индуцированный фактором роста фибробластов [44; 46]. В целом гиперэкспрессия ТИМП-1; -2; -3 тормозит рост опухоли. ТИМП-3 активирует апоптоз, возможно из-за стабилизации Fas, TNF-рецептора-1 и его лиганда [47]. Хотя, с другой стороны, известно, что ТИМП-1 и ТИМП-2 проявляют антиапоптотическую активность [46–47]. Плазматические α -макроглобулины являются общими ингибиторами эндопептидаз, которые ингибируют большинство протеиназ, иммобилизуя их в своих пределах после протеолиза [32]. Известны также и другие ингибиторы ММП: 1) ингибитор – 2 сигнального пути тканевого фактора – сериновый протеазный ингибитор, который ингибирует ММП:

- 1) ингибитор – 2 сигнального пути тканевого фактора – сериновый протеазный ингибитор, который ингибирует ММП;
- 2) с-концевой фрагмент проколлагена может ингибировать ММП-2;
- 3) секретируемая форма мембранно-связанного предшественника амилоидного белка может ингибировать ММП-2.

Способность ММП разрушать и инактивировать интерлейкин-1 β и предшественник биологически активной формы TNF- α и способность ТИМП-3 ингибировать активацию TNF- α [47–49] указывает на то, что кроме возможности разрушать ВКМ матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы могут также регулировать секрецию и активность воспалительных цитокинов в месте опухолевой инвазии. По данным E.I. Deryugina et al. экспрессия металлопротеиназ и прогрессия опухоли непосредственно связаны с воспалительными процессами, в особенности с хроническими [40]. Роль воспалительных клеток, включая макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки, дендритные клетки

и Т-клетки в канцерогенезе и опухолевой прогрессии, описана в многочисленных публикациях [50–53]. Опухолевые клетки производят множество провоспалительных факторов и ММП, которые вызывают скопление воспалительных клеток вокруг опухолевого очага [55]. Необходимо отметить, что многие экспериментальные исследования демонстрируют роль воспалительных клеток и их ММП в месте развития первичного опухолевого очага. Однако в последнее время появились доказательства, указывающие на близкую взаимосвязь воспалительных и гематопозитических клеток и их ММП в участках, где произойдет экстравазация циркулирующих опухолевых клеток с последующим развитием метастатического очага.

На ранней фазе исследования находятся лекарственные препараты для лечения сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний на основе ТИМП [55–56]. Однако результаты клинических исследований с применением низкомолекулярных ингибиторов ММП были неудовлетворительными. Экспрессия ингибиторов металлопротеиназ дикого типа может иметь недостатки, т. к. при этом ингибируется большинство ММП, а также некоторые другие протеиназы. Вероятно, наиболее успешно будут разрабатываться и исследоваться искусственные ТИМП со специфичным целенаправленным действием на определенные протеиназы [46].

4. ЭКСПРЕССИЯ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ В ОПУХОЛЯХ

Опухолевая инвазия является мультистадийным процессом. В процессе метастазирования злокачественно трансформированные клетки отделяются от основной опухоли, мигрируют и пересекают структурные барьеры, включая базальные мембраны. Дегградация ВКМ также является неотъемлемым этапом в индуцированном опухолю ангиогенезе.

Во многих ретроспективных исследованиях у онкологических больных отмечена повышенная экспрессия различных ММП, включая ММП-1; -2; -3; -7; -9; -13; ММП-14 в первичном очаге и/или метастазах, ассоциированная со степенью дифференцировки опухоли, со степенью инвазии органа, с развитием отдаленных метастазов, плохим прогнозом, низкой выживаемостью [32; 40; 57–58]. Однако существуют редкие случаи, когда снижение или отсутствие экспрессии отдельных ММП связаны с плохим прогнозом [41–42; 59].

Клинически и экспериментально продемонстрировано увеличение экспрессии ММП и их активности по отношению к коллагену IV типа в процессе метастазирования. В результате экспериментальных исследований доказана корреляционная взаимосвязь между повышением экспрессии ММП опухолевыми и/или стромальными клетками с прогрессией, метастазированием и ангиогенезом [42; 59].

Вследствие вышеизложенного можно предположить, что ММП и ТИМП играют одну из основных ролей в процессах инвазии и ангиогенеза, которые необходимы для роста и метастазирования опухоли.

Экспрессия ММП в опухоли регулируется паракринным образом факторами роста и цитокинами, секретируемыми макрофагами инфильтрирующие опухоль, а также клетками опухолевой стромы [42].

На ранней стадии малигнизации, когда базальная мембрана еще не повреждена, ангиогенез наблюдается

в строме, что является доказательством взаимодействия между опухолевыми клетками и стромой [29; 60]. Современный взгляд на роль стромальных компонентов в опухолевой инвазии заключается в том, что строма активно участвует в опухолевой прогрессии и что стромальные фибробласты могут провоцировать конверсию опухолевых клеток [61–62]. Стромальные клетки активно экспрессируют компоненты ВКМ, например, коллаген I типа, указывающий на то, что окружающий стромальный компонент злокачественных опухолей подвергается обширному тканевому ремоделированию и что многие опухоли индуцируют образование специфичной опухолевой стромы, присутствующей и в первичной опухоли, и в метастазах [63–64]. Как отмечалось выше, опухолевая инвазия является мультистадийным процессом, в котором участвуют опухолевые клетки, фибробласты, цитокины и все эти типы клеток продуцируют протеазы, разрушающие ВКМ.

Повышенная экспрессия ММП *in vivo* определяется в опухолевых и стромальных клетках на границе инвазии опухоли, обеспечивая тем самым высокоспецифичную деградацию ВКМ.

ММП-2 и ММП-9 играют одну из основных ролей в процессе неоангиогенеза и инициируют образование сосудов в начальной стадии васкуляризации опухоли [65]. Однако М.Д.С. Hendrix et al. [66] описывают иной механизм неоангиогенеза – сосудистую мимикрию, индуцированную гиперэкспрессией ММП-2 и МТ1-ММП, в ходе которой опухолевые клетки способны вести себя как эндотелиальные, и формируют сообщающиеся каналы между островками неопластических клеток. ММП-2 и ММП-9 экспрессируются различными злокачественными опухолями [67–70]. ММП-9 в большей степени экспрессируется различными трансформированными опухолевыми клетками, а также и воспалительными клетками, включая тканевые макрофаги и эозинофилы [32]. Иммуногистохимический анализ экспрессии ММП-2 показал значительное повышение иммунореактивного фермента неопластического эпителия молочной железы, ободочной кишки, рака желудка, что противоречит иммуногистохимическим результатам гибридизации *in situ*, где повышение мРНК ММП-2 наблюдалась большей частью в стромальном компоненте опухолей. Это разногласие может быть объяснено тем, что латентная ММП-2 связывается с мембранноассоциированной МТ-ММП на поверхности опухолевых клеток [27; 34; 71]. Предполагается, также, что МТ-ММП связывает и активирует ММП-2 на поверхности фибробластов.

Интересные данные были получены при исследовании плоскоклеточной ороговевающей карциномы, где ММП-2 и ММП-9 были активированы ММП-13, которая в свою очередь была активирована МТ-ММП [44]. Видимо, эти виды каскадных активаций необходимы для обеспечения взаимодействия между опухолевыми и стромальными клетками. Они значительно увеличивают клеточную поверхность протеолитической активности *in vivo*, а селективное ингибирование одной ММП может быть достаточно, чтобы блокировать активационный каскад и разрушение ВКМ во время опухолевой инвазии.

В то же время доказано участие ММП в образовании ангиостатических факторов. Вероятно, ММП-2 и ММП-9 являются белками, контролирующими процесс ангиогенеза в злокачественных опухолях. Исследования,

проведенные на различных экспериментальных моделях, показали, что ингибирование ММП-9 может приводить как к ингибированию роста сосудистой сети опухолей, так и к уменьшению уровня ангиостатина, стимуляции опухолевого роста и васкуляризации (рис. 3) [72]. К таким же выводам пришли А.Р. Farina и, позже, Z. Xu et al., показав, что ММП-3; -7; -9; -12 генерируют ангиостатин из плазминогена, указывая на то, что их экспрессия в околоопухолевом пространстве может служить для ограничения ангиогенеза и посредством этого ингибировать рост опухоли и инвазию [73–74]. Особое место среди ММП занимает матрилизин (ММП-7), поскольку эта протеиназа экспрессируется преимущественно опухолевыми клетками [26; 75].

Экспрессия ММП в злокачественных опухолях широко изучена, однако специфическая роль каждой из ММП может оказаться более сложной, чем предполагалось. Выяснение роли различных ММП в механизме образования ангиостатина и в целом неоангиогенеза будет служить основой для определения факторов, которые будут использоваться как перспективные избирательные мишени для ингибирования васкуляризации опухолевых тканей, что позволит найти новые подходы к антиметастатической противоопухолевой терапии.

Дополнительные исследования регуляции экспрессии и активации генов ММП *in vivo* в злокачественных опухолях необходимы для понимания их роли в опухолевой инвазии.

В последнее время появляются данные, свидетельствующие о том, что ТИМП играют важную самостоятельную роль в регуляции роста и дифференцировки опухолевых и нормальных клеток, а также обладают антиангиогенными свойствами [43]. Хотя ТИМП потенциально инактивируют ММП *in vitro*, их роль в регуляции ММП-активации и прогрессии рака *in vivo*

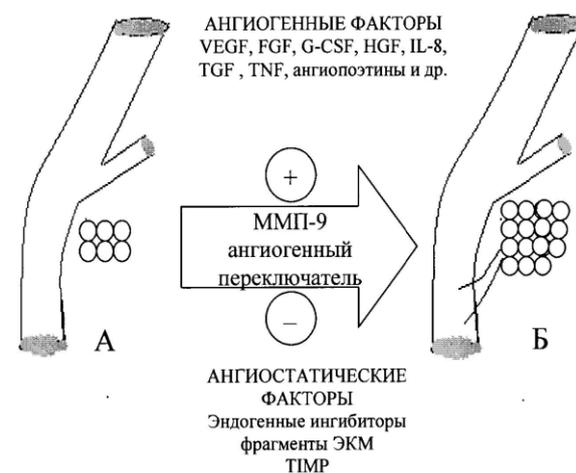


Рис. 3. Регуляция металлопротеиназами баланса ангиогенных и ангиостатических факторов в опухоли: А – первичный опухолевый узел; Б – ангиогенез в первичной опухоли и интраваскуляризация опухолевых клеток в сосудистую систему; VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста; FGF – фактор роста фибробластов; G-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов; HGF – фактор роста гепатоцитов; IL-8 – интерлейкин 8; TGF – трансформирующий ростовой фактор; TNF – фактор некроза опухолей; TIMP – тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа 9

до конца непонятна. Предыдущие исследования показали сниженную экспрессию ТИМП в зоне инвазии опухоли, но выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между экспрессией ТИМП и ММП, что свидетельствует о плохом прогнозе у больных со злокачественными опухолями [63; 76]. По данным А.Н. Baker et al. повышенная экспрессия ТИМП нормальными и/или трансформированными клетками приводит к понижению инвазивной и метастатической активности опухоли [77]. Противоположная роль ТИМП может быть результатом его бимодальной функции, т. е. не только как ингибитора ММП, но и как ключевого участника в целенаправленной каскадной активации ММП [46]. Существуют данные о том, что гиперэкспрессия ТИМП может индуцировать апоптоз, как нормальных, так и трансформированных клеток, указывая на то, что активность ММП является значимой не только для инвазии, но и для выживания злокачественных клеток [32, 55].

Многие авторы отмечают повышение уровня ММП и/или их ингибиторов не только в опухоли, но и в плазме или сыворотке крови, но, к сожалению, корреляции между этими показателями и нет [78–81]. В некоторых случаях повышение уровня желатиназ в плазме крови онкологических больных коррелирует с метастатическим процессом и может рассматриваться, как фактор плохого прогноза [31]. Так, например, увеличение плазматического уровня ММП-9 связано с быстрой прогрессией и присутствием отдаленных метастазов при меланоме кожи [82]. Также повышение уровня ММП-9 в плазме или сыворотке крови отмечались и в экспериментальных моделях при метастазах рака молочной железы в легкие и лимфатические узлы [83]. При дефиците ММП-9 заметно сокращаются метастазы в легких, что говорит о функциональной значимости индукции ММП-9 в предметаствических участках. ММП могут менять микросреду, тем самым позволяя циркулирующим опухолевым клеткам после экстравазации выживать, расти и образовывать вторичные очаги.

В целом, эти исследования демонстрируют наличие специфически активного фермента и/или ферментативной активности ММП в плазме. В то же время растворимые ММП в плазме находятся, в основном, в форме профермента или в комплексе с природными ингибиторами ММП, такими как ТИМП или α 2-макрोगлобулин [77], поэтому повышенная экспрессия ММП часто сопровождается увеличением экспрессии соответствующих ТИМП [84], а функциональное значение циркулирующих в периферической крови ММП в прогрессии опухоли до конца не ясно.

5. РОЛЬ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Трудности ранней диагностики, высокий метастатический и инвазивный потенциал рака желудка определяют необходимость углубленного изучения механизмов распространения опухоли, знание которых могло бы стать основой для создания новых препаратов, целенаправленно воздействующих на процессы метастазирования и инвазии.

В этой связи исследование ММП и ТИМП при раке желудка – одно из наиболее клинически перспективных направлений в области изучения роли этой протеолитической системы.

Большинство исследований клинико-морфологических корреляций и прогностического значения различных ММП в ткани рака желудка выполнены иммуногистохимическим методом, при этом авторы, как правило, отдельно рассматривали уровень экспрессии исследуемых белков в эпителиальных опухолевых клетках и в клетках опухолевой стромы. В литературе представлены также данные Вестерн-блот анализа и зимографии белков, а определения уровня экспрессии соответствующих мРНК методом ПЦР-анализа с последующим секвенированием ДНК. Ниже мы рассмотрим данные по ММП и ТИМП, наиболее изученные при раке желудка.

ММП-2 и ММП-9 (желатиназа А/коллагеназа-2 и желатиназа В/коллагеназа-9, гены локализованы в хромосомах 16q13 и 20q11.2-q13.1, соответственно) – ферменты с молекулярной массой 72 и 94 кД. ММП-2 и ММП-9 наиболее известны как протеазы, гидролизующие коллаген IV типа – основной компонент базальной мембраны эпителиальных опухолей, обладая также и желатинолитической (желатинозной) активностью. Данные позволяют считать, что именно эти протеиназы способствуют процессам опухолевого роста, облегчают опухолевую инвазию и являются наиболее перспективными маркерами метастазирования [85–87]. Регуляция активности коллагеназ – сложный и до сих пор до конца не изученный процесс, важнейшую роль в котором играют тканевые ингибиторы ММП (ТИМП).

Рядом исследований продемонстрировано, что высокий уровень экспрессии и активности желатиназ наблюдается в злокачественных новообразованиях человека различных локализаций, таких как опухоли головы и шеи, рак легкого, толстой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря, почки, яичника, пищевода, тела матки и желудка [25; 88–92].

Многие исследователи в своих работах отмечали повышенную экспрессию ММП-2 и ММП-9 в ткани первичных опухолей желудка по сравнению с образцами гистологически неизменной слизистой желудка [93–102]. При иммуногистохимическом исследовании выраженную экспрессию ММП-2 и ММП-9 наблюдали не только в цитоплазме опухолевых клеток, но и в матрике вокруг них, и довольно часто обнаруживали в инвазивном фронте опухолей. По данным многих авторов существует достоверная взаимосвязь между уровнями экспрессии ММП-2 и ММП-9 в ткани РЖ и степенью дифференцировки опухоли, глубиной инвазии, стадией TNM (UICC, 2002) [98; 101; 103]. Однако эти данные подтверждаются не во всех исследованиях.

Большинство работ сосредоточено на изучении влияния экспрессии ММП-2 и ММП-9 на метастатический потенциал РЖ. Авторами показана важная роль ферментов в лимфогенном распространении опухоли. Выявлены корреляционные взаимодействия между экспрессией ММП-2 и ММП-9 в первичной опухоли и наличием у больных РЖ не только метастазов, но и микрометастазов в лимфатических узлах [95; 101; 104–106].

В некоторых работах показано, что для больных РЖ с повышенной экспрессией ММП-2 и ММП-9 в опухолях после оперативного лечения характерно снижение показателей как общей, так и безрецидивной выживаемости по сравнению с пациентами с низкой активностью ферментов [107–110]. С другой стороны, не все исследователи обнаруживали достоверную

взаимосвязь между экспрессией ММП-2 и выживаемостью больных РЖ [95; 111].

Z.Y. Wu et al. (2006 г.) с применением метода ОТ-ПЦР изучал экспрессию ММП-2 в 850 лимфоузлах и клетках первичной опухоли желудка 30 больных после проведенной гастрэктомии с лимфаденэктомией. Гиперэкспрессия ММП-2 выявлена у 21 пациента (70 %), при этом наблюдалась достоверная взаимосвязь с глубиной инвазии опухоли, наличием метастазов в лимфоузлы и дифференцировкой опухоли. Микрометастазы обнаружены в 77 (12,5 %) лимфоузлах у 14 (46,7 %) пациентов. У больных с повышенной экспрессии ММП-2 в первичной опухоли микрометастазы в лимфоузлах наблюдались гораздо чаще, однако уровень достоверности не достиг статистической значимости [112].

Многие исследователи, подтверждая роль желатиназ (ММП-2 и ММП-9) в опухолевой прогрессии, указывают на различные функции каждого фермента в этом процессе. Существует мнение, что ММП-9 является более ценным маркером, чем ММП-2 для оценки прогноза заболевания больных раком желудка [106].

Исследования последних лет обнаружили значительную связь между уровнями экспрессии ММП-2 и ММП-9 и другими иммуногистохимическими факторами, контролирующими прогрессию и метастазирование, такими как E-cad, c-erbB-2 (HER-2/neu), VEGF, EGFR [98–99; 113]. Взаимосвязь между активностью ММП-9, экспрессией фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) при опухоли желудка согласуется с теорией о функции фермента как регулятора опухолевого ангиогенеза, поддерживающего рост и клеточную инвазию в опухоли [65; 114].

Матрилизин (ММП-7). Важную роль ММП-7 при раке желудка подтверждают многие авторы. Например, целью исследования W. Fang et al. в 2013 г. было изучение двух одиночных нуклеотидных полиморфизмов, ММП-1-1607 1G/2G и ММП-7-181 A/G и их потенциальной роли в развитии рака желудка. Генотипы определяли у 246 больных раком желудка при помощи полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием ДНК. В результате было найдено подтверждение взаимосвязи риска развития злокачественной опухоли желудка с наличием полиморфизма ММП-7-181 A/G [115–116]. Ряд исследователей изучали экспрессию ММП-7 в ткани рака желудка и ее роль в перитонеальной диссеминации этой опухоли и пришли к единому мнению, что матрилизин играет одну из главных ролей в распространении метастазов по брюшине [117–118]. Предполагается, что раковые клетки с гиперэкспрессией ММП-7 инвазируют брюшину, проникая с перитонеальной поверхности в субперитонеальные ткани. Наличие гиперэкспрессии ММП-7 в первичной опухоли желудка может быть хорошим индикатором наличия диссеминации по брюшине. S. Koskenkalo et al. [119] в результате иммуногистохимического анализа 264 образцов ткани первичного рака желудка пришли к выводу, что матрилизин (ММП-7) является одним из перспективных прогностических маркеров рака желудка.

В доказательство того, что ММП-12 также играет значимую роль в инвазии и метастазировании солидных опухолей, группой ученых был проведен анализ взаимосвязи экспрессии ММП-12 и общей выживаемости больных раком желудка. Иммуногистохимическим

методом было проанализировано 165 образцов опухолей желудка и неизменной слизистой пациентов, которым не проводили неoadъювантную химиотерапию [120]. Установлено, что уровень экспрессии ММП-12 в опухолевой ткани достоверно выше, чем в неизменной слизистой желудка. При анализе взаимосвязи уровня экспрессии ММП-12 в опухоли с клинико-морфологическими особенностями рака желудка отмечено повышенное содержание ММП-12 у пациентов с метастазами в лимфатических узлах в отдаленных органах с увеличением степени инвазии и стадии TNM. Более того, больные раком желудка, опухоль которых экспрессирует ММП-12, имеют более низкую выживаемость по сравнению с больными, не имеющими экспрессию данной протеиназы. ММП-12 авторами рассматривается как один из основных независимых прогностических факторов у больных раком желудка.

H.Q. Liu et al. [121] сделали вывод о возможности использования **ММП-3** и **ТИМП-3** в качестве маркеров инвазии, метастазирования, а также в качестве факторов прогноза рака желудка. В исследование включили 18 больных с ранней стадией и 26 больных с распространенным опухолевым процессом. Методом иммуногистохимического анализа определили содержание ММП-3 и ТИМП-3 в ткани опухоли, затем проанализировали корреляционные взаимосвязи. В результате исследования были получены достоверные данные, свидетельствующие о том, что экспрессия ТИМП-3 была значительно выше, в то время как ММП-3 и ММП-3/ТИМП-3 были ниже в ткани опухоли желудка в группе больных с ранней стадией заболевания, чем в группе больных с распространенным опухолевым процессом.

Многие авторы в своих работах исследуют довольно широкий спектр ММП [122]. Так, например, M. Zhang et al. [123], используя ОТ-ПЦР, проанализировали экспрессию м-РНК ММП-2; -7; -9, МТ1-ММП и ингибиторов ТИМП-1, ТИМП-2 в ткани аденокарциномы желудка 72 больных и сравнивали их с показателями в неизменной слизистой, а также провели анализ взаимосвязи экспрессии перечисленных белков с клинико-морфологическими характеристиками. В результате было выявлено значимое повышение уровня экспрессии мРНК ММП и ТИМП в ткани рака желудка по сравнению с нормальной слизистой. Статистически значимые изменения уровня экспрессии мРНК ММП-2; -7; -9 и МТ1-ММП были выявлены также в зависимости от степени инвазии опухоли, от наличия лимфогенных метастазов и стадии рака желудка, но при этом не обнаружено существенных различий уровней экспрессии мРНК исследуемых протеиназ и их ингибиторов ТИМП-1; -2 в зависимости от гистологического типа опухоли. Наличие корреляции между повышенной экспрессией ММП-2; -7; -9 и МТ1-ММП и клинико-морфологическими показателями свидетельствует об агрессивном поведении опухоли. Эти данные частично подтверждают проведенное ранее в 2007 г. аналогичное исследование экспрессии ММП-2,9, МТ1-ММП и ТИМП-1, ТИМП-2 в биоптатах рака желудка методом ОТ-ПЦР с дальнейшей оценкой ее взаимосвязи с различными клинико-морфологическими параметрами [124]. Недавно L. He et al. [93], обследовав 205 первичных больных раком желудка, показали что неблагоприятным прогностическим фактором является также высокая экспрессия еще одной матриксной металлопротеиназы – ММП-14.

Заслуживает внимание работа О. Kemik et al. [125], где сравнивали показатели содержания ММП-1 и ТИМП-1 в сыворотке крови 50 здоровых доноров и 100 больных раком желудка до оперативного вмешательства методом иммуноферментного анализа. В результате было обнаружено 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 лимфатические узлы и печень, стадией заболевания. При этом какой-либо значительной взаимосвязи с возрастом и полом пациентов, локализацией и гистологическим типом опухоли не было. Рассмотрена возможность использования исследованных показателей в качестве перспективных маркеров при распространенном раке желудка. Возможность использования сывороточного уровня ММП-1 в качестве значимого диагностического и прогностического маркера рака желудка подтвердили в дальнейшем М. Kim et al. [126]. По их данным чувствительность ММП-1 в качестве диагностического теста составили 62,5 % при специфичности также 62,5 %. Выживаемость пациентов с высоким уровнем ММП-1 в сыворотке крови была достоверно хуже, чем у больных с низким уровнем этого маркера.

В 2014 г. японским обществом онкогастроэнтерологов было проведено исследование с целью создания новой классификации на основе молекулярно-биологических характеристик, которые будут дополнять традиционную классификацию TNM, для наиболее точного прогнозирования течения рака желудка [127]. Авторами было изучено 822 статьи, посвященные проблеме рака желудка, и в результате было выбрано несколько показателей (p53, VEGF-A, VEGF-C, MMP-7, VEGFR-2, ольфактомедин-4, клаудин-18), наиболее полно характеризующих течение и прогноз данного заболевания, рассматриваемые как потенциальные кандидаты молекулярной классификации под названием G-фактор. При помощи иммуногистохимического окрашивания была проанализирована взаимосвязь выбранных показателей с основными клинкоморфологическими особенностями рака желудка 210 оперированных больных. На основании многофакторного регрессионного анализа полученных результатов из всех ранее отобранных показателей только уровень экспрессии ММП-7 и гена p53 оказались перспективными факторами прогноза рака желудка II/III стадией и могут быть рассмотрены в качестве кандидатов для новой классификации.

Следует отметить, что большинство молекулярно-биологических маркеров тем или иным образом влияют на биологические свойства опухоли, но их клиническая значимость при РЖ изучена недостаточно. Вместе с тем многочисленные данные литературы свидетельствуют о широких перспективах использования этих факторов в клинической онкологии для повышения точности индивидуального прогнозирования течения заболевания и показаний к дополнительным методам лечения РЖ. Дальнейшее изучение этой проблемы необходимо для совершенствования диагностических возможностей с учетом сведений о биологических особенностях РЖ.

6. МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ МИШЕНИ ДЛЯ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ РАКА ЖЕЛУДКА

На экспериментальных моделях разработано несколько подходов к использованию ММП в качестве мишеней для противоопухолевой терапии:

- 1) блокирование синтеза ММП;
- 2) подавление взаимодействия ММП с молекулами, направляющими их к клеточной поверхности и межклеточному пространству;
- 3) ингибирование ферментативной активности ММП.

Гиперэкспрессия ММП опухолевыми клетками может служить мишенью для многих таргетных препаратов [56; 77; 128–129]. Ингибирование ферментативной активности ММП – самый прямой путь влияния на их проинвазивную и прометастатическую активность. Первоначально наиболее очевидным подходом представлялось использование природных ингибиторов – ТИМП. В экспериментальных исследованиях был даже продемонстрирован противоопухолевый эффект ТИМП-2 и ТИМП-4 [130–131], однако возможности системного введения ТИМП ограничены тем, что они обладают независимой от ММП проканцерогенной и проангиогенной активностью [43; 59; 77].

В связи с этим разрабатываются синтетические высокоспецифичные ингибиторы ММП (большинство из них производные гидроксамовой кислоты), которые могут достигать эффективных концентраций в крови и вызывать регрессию опухоли. Клинические испытания проходили 5 ингибиторов ММП [31]: Маримастат – исследовался при ранних стадиях рака поджелудочной железы, BMS-275291 – при прогрессирующем немелкоклеточном раке легкого, Приномастат – при ранних стадиях различных солидных опухолей, Метастат (тетрациклиновые ингибиторы ММП) – при саркоме Капоши, Неовастат – при неоперабельном раке почки. Однако при применении этих препаратов возникло много различных проблем. Уже ранние исследования I фазы показали, что длительное введение ингибиторов ММП сопряжено с появлением мышечных болей у 30 % пациентов и воспалительных процессов, которые не наблюдались в доклинических исследованиях. Маримастат и Приномастат показали минимальный эффект у больных с диссеминацией. Клинические исследования BAY-129566 были прекращены на ранних этапах исследования из-за низкой выживаемости больных. Следует также отметить, что ингибиторы ММП – цитостатические препараты, и их биологическая активность во II фазе клинических испытаний определялась не по уменьшению размеров опухоли, а по снижению темпов возрастания уровней опухолевых маркеров в сыворотке крови больных (в частности, для Маримастата). Большинство препаратов сразу после испытаний I фазы изучались во II/III фазах без проведения исследований на небольших группах больных. Возможно, именно по этим причинам результаты III фазы клинических испытаний ингибиторов ММП оказались неудовлетворительными. В большинстве исследований эти препараты оказались неэффективными, а в ряде случаев даже ухудшали результаты химиотерапии. Группой ученых из Италии было проведено исследова-

ние нескольких цитотоксических веществ, которые продемонстрировали свою активность в комбинировании с другими препаратами улучшив выживаемость без прогрессирования, общую выживаемость и качество жизни у больных раком желудка. Препараты прошли I, II и III фазы испытания, в которых изучалось их направленное действие на EGFR, c-erbB2, VEGF, а также на ММП. Данные II фазы испытания указывают на потенциальную возможность повышения эффективности химиотерапии при приеме Бевацизумаба и Цетуксимаба в сочетании с исследуемыми цитотоксическими препаратами. В результате данного исследования еще раз подтвердилась неэффективность Маримастата, и его исключили из дальнейших клинических испытаний [132].

Предполагается, что неэффективность синтетических ингибиторов ММП может объясняться либо включением в исследование больных на поздних стадиях опухолевого процесса, либо тем, что препараты имели низкую специфичность и возможно ингибировали и ММП с собственной противоопухолевой активностью, либо высокой частотой ревматоидно-подобных воспалительных реакций, что ограничивало возможность продолжить лечения препаратом в эффективных дозах. Осложнения имели обратимый характер, но ограничивали возможность использования доз, продемонстрировавших эффективность в доклинических исследованиях, поэтому в последующем пришлось использовать уменьшенные дозы. До сих пор нерешенным остается и вопрос о том, какие ММП связаны с появлением побочных реакций (мышечные боли), а какие являются мишенью для противоопухолевой терапии.

В настоящее время разрабатываются ингибиторы ММП следующего поколения, обладающие высокой специфичностью к ММП одного типа [44]. Кроме того, изучение спектра, уровня и соотношения экспрессии различных видов ММП и тканевых ингибиторов, их биологического и прогностического значения может также оказаться полезным для разработки и эффективного применения новых ингибиторов ММП, специфичных для опухолей определенной локализации, в частности для рака желудка, и/или для конкретного больного. Все это свидетельствует о целесообразности и перспективности детального исследования вышеуказанных маркеров у больных раком желудка [128] – одного из наиболее метастатически активных и химио-резистентных онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М.И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. М., 2009. Т. 20 (3). С. 52-90.
2. Давыдов М.И., Туркин И.Н., Давыдов М.М. // Энциклопедия хирургии рака желудка. М., 2011. С. 536.
3. Sasako M.J. What is reasonable treatment for gastric adenocarcinoma? // Gastroenterol. 2000. V. 35. P. 116-120.
4. Давыдов М.И., Тер-Ованесов М.Д. Хирургические аспекты рака желудка: современные аспекты проблемы // 50 лекций по хирургии / под ред. В.С. Савельева // Триада-X. 2004. С. 307-331.
5. Пасечников В.Д., Чурков С.З. Эпидемиология рака желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002. Т. 12 (3). С. 18-26.
6. Crew K.D., Neugut A.I. Epidemiology of upper gastrointestinal malignancies // Semin Oncol. 2004. V. 31 (4). P. 450-464.
7. Барышев А.Г., Янкин А.В., Скотарев Н.П. Оценка ранних результатов оперативного лечения кардиоэзофагеального рака // Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН. 2003. Т. 1. С. 80-81.
8. Тюлядин С.А., Переводчикова Н.И., Носов Д.А. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) // М.: Издат. группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2008.
9. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 г. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2006. Т. 17 (3). С. 132.
10. Мерабишвили В.М. Рак желудка: эпидемиология, профилактика, оценка эффективности лечения на популяционном уровне // Практическая онкология. 2001. Т. (3). С. 2-8.
11. Бондарь В.Г., Бакер И.Д. Современные тенденции в хирургии рака желудка и функциональные результаты хирургического лечения // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2004. Т. 13 (1-2). С. 112-116.
12. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А. Рецидивы рака желудка: закономерности развития, профилактика и лечение // Российский онкологический журнал. 2005. Т. 6. С. 47-52.
13. Стилиди И.С., Неред С.Н., Рябов А.Б. Рак желудка // Проблемы клинической медицины. 2005. Т. 4. С. 16-20.
14. Тарасов В.А., Виноградов М.В., Клечиков В.З. и др. Хирургическое лечение распространенных форм рака желудка // Практическая онкология. 2001. Т. 3. С. 52-58.
15. Никулин М.П., Сельчук В.Ю. Рак желудка // Русский медицинский журнал. 2003. Т. 11 (26). С. 1441-1449.
16. Maruyama K., Kaminishi M., Hayashi K. Gastric cancer treated in 1991 in Japan: data analysis of nationwide registry // Gastric cancer. 2006. Т. 9. С. 51-66.
17. Хаустунов Р.А., Данилов С.П. Рак желудка: стандарты и индивидуальные аспекты тактики хирургического лечения // Современная онкология. 2007. Т. 9 (1). С. 58-65.
18. Maruyama K. Surgical treatment and end results of gastric cancer. Tokyo: National Cancer Center, 1985. 270 p.
19. Никулин М.П. Минимальная резидуальная болезнь при раке желудка // Иммунология гемопоза. 2007. Т. 4 (2). С. 132-147.
20. 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 // British journal of cancer. 2009. V. 100. P. 732-738.
21. Коплин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза (обзор) // Биохимия. 2000. Т. 65. С. 5-33.
22. Герштейн Е.С., Стилиди И.С., Кушлинский Н.Е., Давыдов М.И. Сравнительное иммуноферментное исследование матричных металлопротеиназ-2, -7, -9 и их тканевого ингибитора 2 типа в опухолях и плазме крови больных раком желудка // Технологии живых систем. 2013. Т. 10 (3). С. 48-52.
23. Иванов А.А., Гладских О.П., Кузнецова А.В., Данилова Т.И. Межклеточные и клеточно-матричные взаимодействия в патологии // Мол. Мед. 2005. Т. 2. P. 16-20.
24. Ровенский Ю.А. Клеточные и молекулярные механизмы опухолевой инвазии // Биохимия. 1998. Т. 63 (9). С. 1204-1221.
25. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. и др. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи // Бюл. СО РАМН. 2005. Т. 2 (116). С. 82-91.
26. Leeman M.F., Curran S., Murray G.I. New insights into the roles of matrix metalloproteinases in colorectal cancer development and progression // J. Pathol. 2003. V. 201 (4). P. 528-534.
27. Heppner K.J., Matrisian L.M., Jensen R.A., Rodgers W.H. Expression of most matrix metalloproteinase family members in breast cancer represents a tumor-induced host response // Am J. Pathol. 1996. V. 149 (1). P. 273-282.
28. Kahari V.M., Johansson N., Grenman R. et al. Expression of collagenase-3 (MMP-13) by tumor cells in squamous cell carcinomas of the head and neck // Adv. Exp. Med. Biol. 1998. V. 451. P. 63-68.
29. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front. Biosci. 2006. V. 11. P. 1696-1701.
30. Gilles C., Bassuk J.A., Pulyaeva H. et al. SPARC/osteonectin induces matrix metalloproteinase 2 activation in human breast cancer cell lines // Cancer Res. 1998. V. 58 (23). P. 5529-5536.
31. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression // Nat. Rev. Cancer. 2002. V. 2 (3). P. 161-174.
32. Westermarck J., Kahari V.M. Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion // Faseb. J. 1999. V. 13 (8). P. 781-792.
33. Bartsch J.E., Staren E.D., Appert H.E. Matrix metalloproteinase expression in breast cancer // J. Surg. Res. 2003. V. 110 (2). P. 383-392.
34. Johansson N., Vaalamo M., Grenman S. et al. Collagenase-3 (MMP-13) is expressed by tumor cells in invasive vulvar squamous cell carcinomas // Am J. Pathol. 1999. V. 154 (2). P. 469-480.
35. Ahokas K., Lohi J., Illman S.A. et al. Matrix metalloproteinase-21 is expressed epithelially during development and in cancer and is up-regulated by transforming growth factor-beta1 in keratinocytes // Lab. Invest. 2003. V. 83 (12). P. 1887-1899.
36. Sato H., Takino T., Miyamori H. Roles of membrane-type matrix metalloproteinase-1 in tumor invasion and metastasis // Cancer Sci. 2005. V. 96 (4). P. 212-217.

37. Ганусевич И.И. Роль матричных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. 1. Характеристика ММП регуляция их активности, прогностическое значение // Онкология. 2010. Т. 12. № 1. С. 10-16.
38. Visse R., Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // Circ. Res. 2003. V. 92 (8). P. 827-839.
39. Liotta L.A., Tryggvason K., Garbisa S. et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen // Nature. 1980. V. 284 (5751). P. 67-68.
40. Deryugina E.I., Quigley J.P. Matrix metalloproteinases and tumor metastasis // Cancer Metastasis Rev. 2006. V. 25 (1). P. 9-34.
41. Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications // J. Clin. Oncol. 2000. V. 18 (5). P. 1135-1149.
42. Agarwal D., Goodison S., Nicholson B. Expression of matrix metalloproteinase 8 (MMP-8) and tyrosinase-related protein-1 (TYRP-1) correlates with the absence of metastasis in an isogenic human breast cancer model // Differentiation. 2003. V. 71 (2). P. 114-125.
43. Ramnath N., Creaven P.J. Matrix metalloproteinase inhibitors // Curr. Oncol. Rep. 2004. V. 6 (2). P. 96-102.
44. Murphy G., Nagase H. Progress in matrix metalloproteinase research // Mol. Aspects Med. 2008. V. 29 (5). P. 290-308.
45. Soumri N.E., Janssen M., Foidart J.M., Noel A. Membrane type-1 matrix metalloproteinase and TIMP-2 in tumor angiogenesis // Matrix Biol. 2003. V. 22 (1). P. 55-61.
46. Brew K., Dinakarandian D., Nagase H. Tissue inhibitors of metalloproteinases: evolution, structure and function // Biochim. Biophys. Acta. 2000. V. 1477 (1-2). P. 267-283.
47. Mannello F., Gazzanelli G. Tissue inhibitors of metalloproteinases and programmed cell death: conundrums, controversies and potential implications // Apoptosis. 2001. V. 6 (6). P. 479-482.
48. Kaden J.J., Dempfle C.E., Grobholz R. et al. Interleukin-1 beta promotes matrix metalloproteinase expression and cell proliferation in calcific aortic valve stenosis // Atherosclerosis. 2003. V. 170 (2). P. 205-211.
49. Shi J., Schmitt-Talbot E., DiMattia D.A., Dullea R.G. The differential effects of IL-1 and TNF-alpha on proinflammatory cytokine and matrix metalloproteinase expression in human chondrosarcoma cells // Inflamm Res. 2004. V. 53 (8). P. 377-389.
50. Bjorklund M., Heikkila P., Koivunen E. Peptide inhibition of catalytic and noncatalytic activities of matrix metalloproteinase-9 blocks tumor cell migration and invasion // J. Biol. Chem. 2004. V. 279 (28). P. 29589-29597.
51. Fan J., Wang X., Wu L. et al. Macrophage-specific overexpression of human matrix metalloproteinase-12 in transgenic rabbits // Transgenic Res. 2004. V. 13 (3). P. 261-269.
52. Li Z., Ren Y., Wu Q.C. et al. Macrophage migration inhibitory factor enhances neoplastic cell invasion by inducing the expression of matrix metalloproteinase 9 and interleukin-8 in nasopharyngeal carcinoma cell lines // Chin. Med. J. (Engl.). 2004. V. 117 (1). P. 107-114.
53. Owen J.L., Iragavarapu-Charyulu V., Lopez D.M. T cell-derived matrix metalloproteinase-9 in breast cancer: friend or foe? // Breast Dis. 2004. V. 20. P. 145-153.
54. Littlepage L.E., Egeblad M., Werb Z. Coevolution of cancer and stromal cellular responses // Cancer. Cell. 2005. V. 7 (6). P. 499-500.
55. Baker E.A., Leaper D.J. Profiles of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in intraperitoneal drainage fluid: relationship to wound healing // Wound Repair Regen. 2003. V. 11 (4). P. 268-274.
56. Hidalgo M., Eckhardt S.G. Development of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy // J. Natl. Cancer Inst. 2001. V. 93 (3). P. 178-193.
57. Короткова Е.А., Герштейн Е.С., Пророков В.В., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования матричных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных раком толстой кишки // Вопросы биологической медицинской и фармацевтической химии. 2012. Т. (10). С. 41-46.
58. Duffy M.J. Proteases as prognostic markers in cancer // Clin. Cancer Res. 1996. V. 2 (4). P. 613-618.
59. Deryugina E.I., Quigley J.P. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions // Biochim Biophys Acta. 2010. V. 1803 (1). P. 103-120.
60. Brinckerhoff C.E., Rutter J.L., Benbow U. Interstitial collagenases as markers of tumor progression // Clin. Cancer Res. 2000. V. 6 (12). P. 4823-4830.
61. Abraham D., Zins K., Sioud M. et al. Host CD147 blockade by small interfering RNAs suppresses growth of human colon cancer xenografts // Front. Biosci. 2008. V. 13. P. 5571-5579.
62. Behrens P., Mathiak M., Mangold E. et al. Stromal expression of invasion-promoting, matrix-degrading proteases MMP-1 and -9 and the Ets 1 transcription factor in HNPCC carcinomas and sporadic colorectal cancers // Int J. Cancer. 2003. V. 107 (2). P. 183-188.
63. Allgayer H. Molecular regulation of an invasion-related molecule- options for tumour staging and clinical strategies // Eur. J. Cancer. 2006. V. 42 (7). P. 811-819.
64. Bird N.C., Mangnall D., Majeed A.W. Biology of colorectal liver metastases: A-review // J. Surg. Oncol. 2006. V. 94 (1). P. 68-80.
65. Rundhaug J.E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis // J. Cell. Mol. Med. 2005. V. 9 (2). P. 267-285.
66. Hendrix M.J.C., Sefior E.A., Hess A.R., Sefior R.E.B. Vasculogenic mimicry and tumor-cell plasticity // Nature Reviews Cancer. 2003. V. 3. P. 411-422.
67. Ala-aho R., Kahari V.M. Collagenases in cancer // Biochimie. 2005. V. 87 (3-4). P. 273-286.
68. Bonomi P. Matrix metalloproteinases and matrix metalloproteinase inhibitors in lung cancer // Semin. Oncol. 2002. V. 29 (1 Suppl 4). P. 78-86.
69. Herszenyi L., Plebani M., Carraro P. et al. Proteases in gastrointestinal neoplastic diseases // Clin. Chim. Acta. 2000. V. 291 (2). P. 171-187.
70. Hofmann U.B., Westphal J.R., Van Muijen G.N., Rüter D.J. Matrix metalloproteinases in human melanoma // J. Invest. Dermatol. 2000. V. 115 (3). P. 337-344.
71. Bisson C., Blacher S., Polette M. et al. Restricted expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase by myofibroblasts adjacent to human breast cancer cells // Int. J. Cancer. 2003. V. 105 (1). P. 7-13.
72. Bergers G., Brekken R., McMahon G. Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis // Nature Cell Biology. 2000. V. 2 (10). P. 737-744.
73. Farina A., Tacconelli A., Cappabianca L. et al. Inhibition of human MDA-MB-231 breast cancer cell invasion by matrix metalloproteinase 3 involves degradation of plasminogen // Eur. J. Biochem. 2002. V. 269 (18). P. 4476-4483.
74. Xu Z., Shi H., Li Q. et al. Mouse macrophage metalloelastase generates angiostatin from plasminogen and suppresses tumor angiogenesis in murine colon cancer // Oncol. Rep. 2008. V. 20 (1). P. 81-88.
75. Kirimlioglu H., Kirimlioglu V., Yilmaz S. et al. Role of matrix metalloproteinase-7 in colorectal adenomas // Dig. Dis. Sci. 2006. V. 51 (11). P. 2068-2072.
76. Collins H.M., Morris T.M., Watson S.A. Spectrum of matrix metalloproteinase expression in primary and metastatic colon cancer: relationship to the tissue inhibitors of metalloproteinases and membrane type-1-matrix metalloproteinase // Br J. Cancer. 2001. V. 84 (12). P. 1664-1670.
77. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities // J. Cell. Sci. 2002. V. 115 (Pt. 19). P. 3719-3727.
78. Герштейн Е.С., Короткова Е.А., Пророков В.В., Кушлинский Н.Е. Клиническое значение исследования ассоциированных с опухолью протеаз в опухолях и плазме крови больных колоректальным раком // Молекулярная медицина. 2013. Т. 1. С. 49-55.
79. Belizon A., Kirman I., Karten M. et al. Rapid increase in serum levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) postoperatively is associated with a decrease in the amount of intracellular MMP-9 // Surg. Innov. 2005. V. 12 (4). P. 333-337.
80. de Hingh I.H., Waas E.T., Lomme R.M. et al. Circulating matrix metalloproteinase-9 is transiently elevated after colorectal surgery // Int. J. Colorectal Dis. 2004. V. 19 (5). P. 446-450.
81. Kirman I., Jain S., Cekiç V. et al. Altered plasma matrix metalloproteinase-9/tissue metalloproteinase-1 concentration during the early postoperative period in patients with colorectal cancer // Surg. Endosc. 2006. V. 20 (3). P. 482-486.
82. Nikkola J., Vihinen P., Vuoristo M.S. et al. High serum levels of matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-1 are associated with rapid progression in patients with metastatic melanoma // Clin. Cancer Res. 2005. V. 11 (14). P. 5158-5166.
83. Nakajima M., Welch D.R., Wynn D.M. et al. Serum and plasma M(r) 92,000 progelatinase levels correlate with spontaneous metastasis of rat 13762NF mammary adenocarcinoma // Cancer Res. 1993. V. 53 (23). P. 5802-5807.
84. Jumper C., Cobos E., Lox C. Determination of the serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in patients with either advanced small-cell lung cancer or non-small-cell lung cancer prior to treatment // Respir. Med. 2004. V. 98 (2). P. 173-177.
85. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. Состояние внеклеточного матрикса и маркеры адгезии в уретеральном раке мочевого пузыря // Архив патол. 2005. Т. 67 (3). С. 11-14.
86. Cohenuram M., Saif M.W. Epidermal growth factor receptor inhibition strategies in pancreatic cancer: past, present and the future // JOP. 2007. V. 9 (8). P. 4-15.
87. Haitel A., Posch B., El-Baz M. Bilharzial related, organ confined, muscle invasive bladder cancer: prognostic value of apoptosis markers, proliferation markers, p53, E-cadherin, epidermal growth factor receptor and c-erbB-2 // J. Urol. 2001. V. 165 (5). P. 1481-1487.
88. Делекторская В.В., Перевоицков А.Г., Головков Д.А., Кушлинский Н.Е. Прогностическая значимость экспрессии матричных металлопротеиназ в аденокарциномах толстой кишки и их метастазах // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143 (4). С. 434-438.

89. Abdel-Wahed M.M., Asaad N.Y., Aleskandarany M. Expression of matrix metalloproteinase-2 in renal cell carcinoma // J. Egypt. Natl. Canc. Inst. 2004. V. 16 (3). P. 168-177.
90. Aglund K., Rauvala M., Puistola U. Gelatinases A and B (MMP-2 and MMP-9) in endometrial cancer-MMP-9 correlates to the grade and the stage // Gynecol Oncol. 2004. V. 94 (3). P. 699-704.
91. Kato K., Hara A., Kuno T. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in oral squamous cell carcinomas: manifestation and localization of their activity // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2005. V. 131 (6). P. 340-346.
92. Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases (MMP-2 and -9) and their natural inhibitors as prognostic indicators in solid cancers // Biochimie. 2005. V. 87 (3-4). P. 287-297.
93. He L., Chu D., Li X. et al. Matrix metalloproteinase-14 is a negative prognostic marker for patients with gastric cancer // Dig. Dis. Sci. 2013. V. 58 (5). P. 1264-1270.
94. Kubben F.J., Sier C.F., Hawinkels L.J. et al. Clinical evidence for a protective role of lipocalin-2 against MMP-9 autodegradation and the impact for gastric cancer // Eur. J. Cancer. 2007. V. 43 (12). P. 1869-1876.
95. Mrena J., Wiksten J.P., Nordling S. et al. MMP-2 but not MMP-9 associated with COX-2 and survival in gastric cancer // J. Clin. Pathol. 2006. V. 59 (6). P. 618-623.
96. Zhang L.L.S., Lin J.Y., Lin H. Imbalance between expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in invasiveness and metastasis of human gastric carcinoma // World J. of Gastroenterology. 2003. V. 9 (5). P. 899-904.
97. Sampieri C.L., de la Pena S., Ochoa-Lara M. et al. Expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 in human gastric cancer and superficial gastritis // World J. Gastroenterol. 2010. V. 16 (12). P. 1500-1505.
98. Scartozzi M., Galizia E., Freddari F. Molecular biology of sporadic gastric cancer: prognostic indicators and novel therapeutic approaches // Cancer treatment reviews. 2004. V. 30. P. 451-459.
99. Velverde C., Macarulle T., Casado E. Novel targets in gastric and esophageal cancer // Critical reviews in oncology/hematology. 2006. V. 59. P. 128-138.
100. Wu C.Y., Wu M.S., Chiang E.P. et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution // Clin. Cancer Res. 2007. V. 13 (7). P. 2054-2060.
101. Wu J.Y., Lu H., Sun Y. et al. Balance between polyoma enhancing activator 3 and activator protein 1 regulates Helicobacter pylori-stimulated matrix metalloproteinase 1 expression // Cancer Res. 2006. V. 66 (10). P. 5111-5120.
102. Yoshikawa T., Tsuburaya A., Kobayashi O. Protein levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in tumor extracts as a marker for prognosis and recurrence in patients with gastric cancer // Gastric cancer. 2006. V. 9. P. 106-113.
103. Fanelli M.F., Chinen L.T., Begnami M.D. et al. The influence of transforming growth factor-alpha, cyclooxygenase-2, matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-9 and CXCR4 proteins involved in epithelial-mesenchymal transition on overall survival of patients with gastric cancer // Histopathology. 2012. V. 61 (2). P. 153-161.
104. de Mingo M., Moran A., Sanchez-Pernaute A. et al. Expression of MMP-9 and TIMP-1 as prognostic markers in gastric carcinoma // Hepatogastroenterology. 2007. V. 54 (73). P. 315-319.
105. He Q., Chen J., Lin H.L. Expression of peroxisome proliferators-activated receptor γ , E-cadherin and matrix metalloproteinases-2 in gastric carcinoma and lymph node metastases // Chin. Med. J. 2007. V. 120 (17). P. 1498-1504.
106. Zhang Q.W., Liu L., Chen R. et al. Matrix metalloproteinase-9 as a prognostic factor in gastric cancer: a meta-analysis // Asian Pac. J. Cancer Prev. 2012. V. 13 (6). P. 2903-2908.
107. Al-Batran S.E., Pauligk C., Wirtz R. The validation of matrix metalloproteinase-9 mRNA gene expression as a predictor of outcome in patients with metastatic gastric cancer // Ann Oncol. 2012. V. 23 (7). P. 1699-1705.
108. Chu D., Zhang Z., Li Y. et al. Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in patients with gastric cancer // Int. J. Cancer. 2011. V. 129 (4). P. 887-895.
109. de Mingo M., Moran A., Sanchez-Pernaute A. Expression of MMP-9 and TIMP-1 as prognostic markers in gastric carcinoma // Hepatogastroenterology. 2007. V. 54 (73). P. 315-319.
110. Dragutinovic V., Izrael-Zivkovic L., Radovanovic N. Relation of matrix metalloproteinase-9 to different stages of tumors in the serum of gastric cancer // Dig. Dis. Sci. 2009. V. 54 (6). P. 1203-1207.
111. Kubben F.J., Sier C.F., van Duijn W. et al. Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer // Br J. Cancer. 2006. V. 94 (7). P. 1035-1040.
112. Wu Z.Y., Li J.H., Zhan W.H., He Y.L. Lymph node micrometastasis and its correlation with MMP-2 expression in gastric carcinoma // World J. of Gastroenterology. 2006. V. 12 (18). P. 2941-2944.
113. He Q., Chen J., Lin H.L. et al. Expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma, E-cadherin and matrix metalloproteinases-2 in gastric carcinoma and lymph node metastases // Chin. Med. J. (Engl.). 2007. V. 120 (17). P. 1498-1504.
114. Ou Y.R., Kang M., Zhou L. [Infection with L-form of Helicobacter pylori and expressions of MIF, MMP9 and VEGF in gastric carcinoma] // Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao. 2014. V. 34 (2). P. 180-187.
115. Fang W.L., Liang W.B., Gao L.B. et al. Genetic polymorphisms in Matrix Metalloproteinases -1 and -7 and susceptibility to gastric cancer: an association study and meta-analysis // Iran J. Allergy Asthma Immunol. 2013. V. 12 (3). P. 203-210.
116. Yang X., Liu Y., Yang Y., Li B. Update meta-analysis on MMP-7-181A>G polymorphism and cancer risk: evidence from 25 studies // Gene. 2013. V. 521 (2). P. 252-258.
117. Yonemura Y., Endou Y., Fujita H. et al. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer // Gastric Cancer. 2000. V. 3 (2). P. 63-70.
118. Yoshikawa T., Yanoma S., Tsuburaya A. et al. Expression of MMP-7 and MT1-MMP in peritoneal dissemination of gastric cancer // Hepatogastroenterology. 2006. V. 53 (72). P. 964-967.
119. Koskensalo S., Mrena J., Wiksten J.P. et al. MMP-7 overexpression is an independent prognostic marker in gastric cancer // Tumour Biol. 2010. V. 31 (3). P. 149-155.
120. Zheng J., Chu D., Wang D. et al. Matrix metalloproteinase-12 is associated with overall survival in Chinese patients with gastric cancer // J. Surg Oncol. 2013. V. 107 (7). P. 746-751.
121. Liu H.Q., Song S., Wang J.H., Zhang S.L. Expression of MMP-3 and TIMP-3 in gastric cancer tissue and its clinical significance // Oncol. Lett. 2011. V. 2 (6). P. 1319-1322.
122. Sampieri C.L., Leon-Cordoba K., Remes-Troche J.M. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in gastric cancer as molecular markers // J. Cancer Res. Ther. 2013. V. 9 (3). P. 356-363.
123. Zhang M., Zhu G.Y., Gao H.Y. et al. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric adenocarcinoma // J. Surg. Oncol. 2011. V. 103 (3). P. 243-247.
124. Shim K.N., Jung S.A., Joo Y.H., Yoo K. Clinical significance of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in gastric cancer // J. Gastroenterol. 2007. V. 42 (2). P. 120-128.
125. 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.
126. 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.
127. Sawada T., Yashiro M., Sentani K. et al. New molecular staging with G-factor supplements TNM classification in gastric cancer: a multicenter collaborative research by the Japan Society for Gastroenterological Carcinogenesis G-Project committee // Gastric Cancer. 2014.
128. Al-Batran S.E., Werner D. Recent advances and future trends in the targeted therapy of metastatic gastric cancer // Expert Rev. Gastroenterol Hepatol. 2014.
129. Gencer S., Cebeci A., Irmak-Yazicioglu M.B. Matrix metalloproteinase gene expressions might be oxidative stress targets in gastric cancer cell lines // J. Chin. Cancer Res. 2013. V. 25 (3). P. 322-333.
130. Brand K., Baker A.H., Perez-Canto A. et al. Treatment of colorectal liver metastases by adenoviral transfer of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 into the liver tissue // Cancer Res. 2000. V. 60 (20). P. 5723-5730.
131. Celiker M.Y., Wang M., Atsidaftos E. et al. Inhibition of Wilms' tumor growth by intramuscular administration of tissue inhibitor of metalloproteinases-4 plasmid DNA // Oncogene. 2001. V. 20 (32). P. 4337-4343.
132. Vecchione L., Orditura M., Ciardiello F., De Vita F. Novel investigational drugs for gastric cancer // Expert Opin Investig Drugs. 2009. V. 18 (7). P. 945-955.

Поступила в редакцию 5 мая 2014 г.

Korotkova E.A., Ivannikov A.A., Ognerubov N.A., Gerstein E.S., Chang V.L. STOMACH CANCER: MOLECULAR BIOLOGICAL FEATURES

An overview of the literature on the epidemiology, diagnosis and molecular- biological characteristics of gastric cancer is provided. The role of matrix metalloproteinases and their inhibitors in tumor invasion and metastasis, including in stomach cancer is shown. Thus, clinically and experimentally increased expression of matrix metalloproteinases and their activity against type 4 gene in the process of metastasis is demonstrated. The correlation relationship between the increase in the expression of matrix metalloproteinases by tumor cells with progression, metastasis and angiogenesis is proved.

Key words: stomach cancer; epidemiology; diagnostics; metastasis; matrix metalloproteinases; tumor progression.

Короткова Екатерина Андреевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, старший научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Korotkova Ekaterina Andreyevna, N.N. Blokhin Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Senior Research Worker of Laboratory of Clinical Biochemistry, e-mail: esgershtein@gmail.com

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

Ivannikov Andrey Andreyevich, Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Vice Main Doctor for treatment work, 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 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 НИИ клинической онкологии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Gershtein Elena Sergeyevna, 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 of SRI of Clinical Oncology, e-mail: esgershtein@gmail.com

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