

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ 2, 7, 9 И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ 1-ГО И 2-ГО ТИПОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ

Е.С. Герштейн

д.м.н., профессор, лаборатория клинической биохимии,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)

С.В. Муштенко

аспирант, кафедра онкологии,
Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва)

И.В. Терешкина

к.м.н., соискатель, кафедра клинической биохимии и лабораторной диагностики,
Московский государственный медико-стоматологический университет
им. А.И. Евдокимова (Москва)

Д.Н. Кушлинский

к.м.н., хирург-онкогинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства,
гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. (Москва)

В.Д. Ермилова

к.м.н., вед. науч. сотрудник, отдел патологической анатомии опухолей человека,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
им. Н.Н. Блохина (Москва)

Н.Е. Левченко

д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологии,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)

Л.В. Адамян

д.м.н., профессор, академик РАН, заместитель директора по научной работе,
Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии
и перинатологии им. академика В.И. Кулакова. (Москва)

Н.Е. Кушлинский

д.м.н., профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии,
Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)
E-mail: esgershtein@gmail.com

Представлены данные сравнительное исследование содержания ММП-2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови 94 больных раком, 28 – полипами, 25 – гиперплазией эндометрия и 77 – здоровых доноров. Показано значимое увеличение уровней ММП-7 и ТИМП-2 как при раке, так и при доброкачественных изменениях эндометрия. Значимой взаимосвязи уровней исследованных маркеров с показателями распространенности, гистологическим строением и степенью дифференцировки рака эндометрия не обнаружено. Приходится констатировать, что ММП и ТИМП, вошедшие в исследование, нельзя рассматривать в качестве потенциальных диагностических маркеров рака эндометрия. В то же время такой маркер как ММП-7 может оказаться полезным для мониторинга пациентов, оценки прогноза заболевания и чувствительности к таргетной терапии, тем более что значимых серологических маркеров при раке эндометрия пока не найдено.

Ключевые слова: ММП-2, 7, 9, ТИМП-1, ТИМП-2, рак эндометрия.

Для цитирования: Герштейн Е.С., Муштенко С.В., Терешкина И.В., Кушлинский Д.Н., Ермилова В.Д., Левченко Н.Е., Адамян Л.В., Кушлинский Н.Е. Клиническая характеристика матриксных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных раком эндометрия. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2018; 21(5):43-49. DOI: 10.29296/25877313-2018-05-07

Несмотря на относительно благоприятное клиническое течение и удовлетворительный прогноз рака эндометрия, он остается одним из самых

распространенных онкогинекологических заболеваний, что диктует необходимость разработки новых подходов к раннему выявлению, прогнозированию

ванию исхода болезни и персонификации послеоперационного лечения. Наиболее перспективным подходом к решению этих задач является исследование биологических маркеров, характеризующих такие фундаментальные свойства опухоли, как пролиферативная активность, чувствительность к эндогенным и экзогенным регуляторам, способность к инвазии и метастазированию.

Одним из ключевых механизмов местной инвазии и отдаленного метастазирования злокачественных опухолей является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса (ВКМ), ассоциированными с опухолью протеиназами, в первую очередь матриксными металлопротеиназами (ММП) или матриксинами, названными так за свою способность специфически гидролизовать все основные белки ВКМ [1]. Семейство ММП состоит из примерно 30 секретрируемых или связанных с поверхностью клетки Zn-зависимых эндопептидаз, важнейшими из которых являются коллагеназы (ММП-1, ММП-8 и др.), желатиназы/специфические коллагеназы коллагена IV типа (ММП-2 и ММП-9), стромелизины (ММП-3, ММП-10) и матрилизины (ММП-7 и ММП-26). ММП вовлечены во все этапы опухолевого процесса, но особенно велика их роль в регуляции инвазии и метастазирования, а также в регуляции опухолевого ангиогенеза как посредством комплексного взаимодействия с VEGF и его рецепторами, так и независимо от этой ключевой проангиогенной системы [1]. Активность ММП специфически подавляется тканевыми ингибиторами (ТИМП) – четырьмя структурно родственными белками, три из которых (ТИМП-1, 2 и 4) секретрируются в растворимой форме, а один (ТИМП-3) – связан с ВКМ [2]. Наиболее значимыми являются ТИМП 1-го и 2-го типов, проявляющие также независимую от ММП биологическую активность, участвуя, в частности, в регуляции ангиогенеза [3].

Увеличение экспрессии ММП обнаружено в опухолях различного генеза, причем активация происходит по паракринному механизму с участием факторов роста и цитокинов, секретрируемых инфильтрирующими опухоль макрофагами и лимфоцитами, а также клетками опухолевой стромы. Тканевая экспрессия, а в некоторых случаях и сывороточные уровни отдельных ММП и ТИМП имеют прогностическое и/или диагностическое значение при таких заболеваниях, как рак яичников, колоректальный рак, рак почки и др. [4].

Экспрессию различных ММП, в первую очередь желатиназ, в ткани рака эндометрия достаточно активно изучают, начиная с конца 1990-х гг. [5, 6]. Не меньшее внимание уделяется и значению системы ММП/ТИМП для функционирования нормального эндометрия и ее роли при различных его доброкачественных изменениях [2, 7–9], а также при эндометриозе [10–12]. Тем не менее опубликованные к настоящему времени данные о клиническом значении ММП и ТИМП при раке эндометрия не очень многочисленны и во многом противоречивы [13–17].

В то же время оценке содержания ММП и ТИМП в периферической крови больных раком эндометрия посвящено всего несколько публикаций. Так, А. Adamiak et al. [18] изучали уровень ММП-2 в сыворотке крови 30 больных раком эндометрия в зависимости от степени дифференцировки и распространенности опухоли. По данным этих авторов, уровень маркера при II–IV стадиях заболевания был выше, чем при I стадии, но не зависел ни от глубины инвазии опухоли в миометрий, ни от степени ее дифференцировки. М. Nonkavuori et al. [19] определили исходные (при постановке диагноза) уровни ММП-2, ММП-9, ТИМП-1 и ТИМП-2 в сыворотке крови 93 больных эндометриодным раком эндометрия, разделив их на группы с высоким и низким риском рецидивирования на основе общепринятых прогностических факторов. Только высокий уровень ТИМП-1 (более 576 нг/мл) оказался фактором неблагоприятного прогноза в однофакторном, но не в многофакторном анализе. В исследовании, посвященном изучению клинического значения сывороточных комплексов гиалуронана при раке эндометрия [20], одновременно определяли также содержание ММП-9 и ТИМП-1 и показали, что уровни этих маркеров в сыворотке крови возрастают с увеличением глубины инвазии в миометрий, степени злокачественности и вовлеченности в опухолевый процесс лимфо-васкулярного пространства. Важно отметить, что во всех этих исследованиях отсутствовали группы здорового и патологического (пациентки с доброкачественными изменениями эндометрия) контроля, что не позволило оценить диагностическую значимость исследованных маркеров.

Опубликованное недавно исследование [21], посвященное изучению соотношения сывороточных концентраций ММП-9 и нового маркера NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin),

используемого в настоящее время в диагностике почечной недостаточности, и их взаимосвязи с клинико-морфологическими особенностями рака эндометрия включало 80 больных раком эндометрия, 23 пациентки с неизменным эндометрием и по 20 – с полипами или лейомиомой матки. Содержание ММП-9 в сыворотке крови больных раком эндометрия оказалось достоверно выше, чем у здоровых женщин и пациенток с доброкачественными заболеваниями матки, достоверно повышалось с увеличением стадии, степени злокачественности, глубины инвазии в миометрий, а также при инвазии кровеносных сосудов и метастазах в лимфатических узлах. При построении кривых ROC по отношению к здоровому и патологическому контролю показатель AUC (площадь под кривой) для ММП-9 составил 0,78. Сывороточный уровень ММП-9 позволял также дифференцировать стадии заболевания (AUC при сравнении больных I-II и III-IV стадий – 0,82) и степень злокачественности опухоли (AUC G1 vs G3 – 0,84). Авторы предположили, что определение ММП-9 в комплексе с NGAL в сыворотке крови может быть полезно для оценки стадии заболевания до хирургического вмешательства.

Таким образом, исследования клинического значения ММП и ТИМП, циркулирующих в периферической крови, начинаются и требуют дальнейшего развития.

Цель исследования – сравнительное изучение содержания ММП-2, 7, 9 и ТИМП-1, 2 в сыворотке крови больных раком, доброкачественными заболеваниями эндометрия и практически здоровых женщин, а также анализ взаимосвязи уровней маркеров с клинико-морфологическими особенностями рака и доброкачественных изменений эндометрия для оценки их потенциального диагностического и прогностического значения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 94 больных раком эндометрия и 53 женщины с доброкачественными изменениями эндометрия (28 – полипы, 25 – гиперплазия различной степени тяжести). Возраст больных раком эндометрия составил 36–78 лет (медиана 60 лет), больных доброкачественными заболеваниями – 20–79 лет (медиана 54 года). В соответствии с классификацией FIGO у 72 больных раком эндометрия была Ia, у 11 – Ib, у 5 – IIa стадия заболевания; остальные стадии (карцинома

in situ, IIIa–с, IV) были представлены единичными наблюдениями. У всех пациенток клинический диагноз подтвержден данными гистологического исследования. В группу контроля вошли 77 практически здоровых женщин в возрасте 19–75 лет (медиана 46 лет).

Концентрацию исследуемых белков в сыворотке крови, полученной по стандартной методике до начала специфического лечения, определяли с помощью наборов реактивов для прямого иммуноферментного анализа «Total MMP-2 Immunoassay», «Human MMP-7 Immunoassay», «Human MMP-9 Immunoassay», «Human TIMP-1 Immunoassay», «Human TIMP-2 Immunoassay» (Quantikine®, R&D Systems, США) в соответствии с инструкциями производителя. Измерения проводили на автоматическом иммуноферментном анализаторе ВЕР 2000 Advance (Siemens Healthcare Diagnostics, Германия). Концентрации всех маркеров выражали в нанogramмах на 1 мл сыворотки крови.

При сравнении показателей и анализе их взаимосвязей использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Во всех таблицах представлены показатели медианы, верхнего и нижнего квартилей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены уровни ММП и ТИМП в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия, а также группы контроля. Содержание ММП-7 и ТИМП-2 в сыворотке крови больных раком и доброкачественными заболеваниями эндометрия достоверно выше, а содержание ММП-2, ММП-9 и ТИМП-1 – ниже, чем в контроле. Уровень ММП-7 (по медиане) у больных раком превышает показатели контроля в 2,6 раза, а у пациенток с доброкачественными изменениями эндометрия – в 2,7 раза. При построении кривой ROC выявлен пороговый уровень ММП-7 (3,5 нг/мл) с хорошим соотношением чувствительности и специфичности обнаружения рака эндометрия: соответственно 88 и 87%. Однако ни этот, ни какой-либо другой пороговый уровень маркера не позволяют использовать его в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных поражений эндометрия. Чувствительность выявления доброкачественных заболеваний при пороговом уровне ММП-7, равном 3,5 нг/мл, составила 93%.

Таблица 1. Содержание (нг/мл) матричных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных раком, доброкачественными заболеваниями эндометрия и группы контроля

Обследованные группы	N	ММП-2	ММП-7	ММП-9	ТИМП-1	ТИМП-2
Больные раком эндометрия (группа 1)	94	466 353–670	5,5 4,2–7,2	760 573–1001	239 211–268	96,9 55,3–1231
Больные доброкачественными заболеваниями эндометрия (группа 2)	53	405 325–544	5,7 4,5–7,0	941 737–1138	278 244–307	73,2 62,8–91,1
Контроль (К)	71	573 437–815	2,1 1,7–2,7	976 757–1271	296 232–332	60,7 42,2–106
<i>p</i> (тест Краскела–Уоллиса)		0,0005	0,0001	0,0006	0,017	0,025
<i>p</i> (тест Манна–Уитни)		$p_{2-к} < 0,001$ $p_{1-к} < 0,05$	$p_{1-к}, p_{2-к} < 0,001$	$p_{1-к} < 0,001$ $p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-к}, p_{1-2} < 0,05$	$p_{1-2} < 0,05$

Таблица 2. Содержание (нг/мл) матричных металлопротеиназ 2, 7, 9 и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных раком эндометрия в зависимости от основных показателей распространенности опухоли

Показатель	N	ММП-2	ММП-7	ММП-9	ТИМП-1	ТИМП-2
<i>Стадия</i>						
Ia	72	469 356–662	5,5 4,2–7,2	749 579–977	245 209–282	98,6 66,8–127
Ib	11	596 464–907	6,2 4,4–11,3	818 492–1054	225 208–256	57,2 48,3–118
II	5	369 263–453	4,9 3,4–5,4	676 549–1008	211 204–231	115 64,7–120
III-IV	5	361 268–572	7,1 5,0–13,4	1107 737–1320	246 227–253	55,3 54,6–107
<i>p</i>		$p_{Ib-II} < 0,05$	$p_{Ib-II} < 0,05$	все > 0,1	все > 0,1	все > 0,1
<i>Максимальный размер опухоли</i>						
<1,5 см	14	469 353–683	4,7 4,1–6,0	662 501–961	238 217–267	105 67,3–119
1,5 – <3 см	15	484 387–712	5,4 3,3–8,8	676 630–1008	211 166–232	101 80,1–134
3 – <3,5 см	11	469 334–607	5,7 4,5–7,2	779 585–993	227 177–291	49,0 37,2–93,1
3,5 см и более	17	437 268–670	5,8 4,4–9,0	859 704–1320	259 221–286	112 98,3–139
<i>Инвазия в миометрий</i>						
Карцинома <i>in situ</i>	6	374 238–572	4,6 3,3–5,0	648 440–807	225 184–276	102 64,7–121
Без инвазии в миометрий	12	504 374–647	5,8 4,4–7,4	676 461–850	259 224–262	59,2 46,3–112
Менее 1/2 миометрия	52	469 344–661	5,1 4,2–6,8	794 591–1008	232 201–268	100 58,6–131
Более 1/2 миометрия	21	464 359–670	6,2 5,4–9,0	859 652–1082	232 221–264	96,0 70,6–115
Весь миометрий	3	761 387–1077	7,1 2,2–15,7	666 593–1488	360 215–840	159 34,7–147
<i>Отдаленные метастазы (M)</i>						
M ₀	85	479 353–674	5,4 4,2–7,1	748 527–987	235 208–268	97,8 57,2–121
M+	9	398 361–469	7,1 5,6–13,4	1049 737–1320	259 227–348	70,6 54,6–112
<i>p</i>		>0,1	<0,05	<0,05	<0,01	>0,1

Уровень ТИМП-2 в сыворотке крови больных раком повышен в 1,6 раза, у пациенток с доброкачественными заболеваниями – в 1,2 раза по сравнению с контролем. Снижение уровней желатиназ и ТИМП-1 у больных раком эндометрия по сравнению с контролем не превышало 1,2–1,3 раза, хотя уровни ММП-9 и ТИМП-1 у больных раком были достоверно, но незначительно ниже, чем у пациенток с доброкачественными заболеваниями эндометрия.

Снижение сывороточных уровней ММП-2 и ММП-9 у больных раком эндометрия не совпадает с отмеченным в некоторых публикациях увеличением экспрессии этих протеаз в ткани рака по сравнению с неизменным эндометрием [10, 22, 23]. Это указывает на отсутствие четкой взаимосвязи между экспрессией и секрецией этих протеаз опухолевыми клетками и их уровнем в циркулирующей крови, который является результирующей различных процессов, происходящих в организме.

Оценив взаимосвязь уровней изучаемых ММП и ТИМП в сыворотке крови с основными клинико-морфологическими характеристиками рака эндометрия (табл. 2), мы не обнаружили достоверных тенденций к увеличению (или уменьшению) уровней маркеров с увеличением стадии заболевания по классификации FIGO, а также с показателями местной распространенности процесса – максимальным размером опухоли и глубиной ее инвазии в миометрий. В то же время у больных с отдаленными метастазами уровни ММП-7, ММП-9 и ТИМП-1 достоверно выше, чем у пациенток без метастазов.

По гистологическому строению большинство опухолей представляли собой эндометриоидные аденокарциномы (87), 39 из них умеренной, 37 – высокой и 11 – низкой степени дифференцировки. Серозные и недифференцированные аденокарциномы были представлены единичными наблюдениями. Сывороточные концентрации большинства исследованных маркеров достоверно не зависели от степени дифференцировки эндометриоидного рака. Исключение составляет ММП-9, уровень которой был достоверно выше при низкодифференцированных опухолях, чем при умеренно и высокодифференцированных (медианы соответственно 1009, 712 и 750 нг/мл; $p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

1. Сравнительное исследование содержания нескольких ММП и их тканевых ингибиторов 1-го и 2-го типов в сыворотке крови больных раком, полипами, гиперплазией эндометрия и здоровых доноров показало значимое увеличение уровней ММП-7 и ТИМП-2 как при раке, так и при доброкачественных изменениях. Значимой взаимосвязи уровней исследованных маркеров с показателями распространенности, гистологическим строением и степенью дифференцировки рака эндометрия не обнаружено. Приходится констатировать, что ММП и ТИМП, вошедшие в данное исследование, нельзя рассматривать в качестве потенциальных диагностических маркеров рака эндометрия. В то же время такой маркер, как ММП-7, может оказаться полезным для мониторинга пациентов, оценки прогноза заболевания и чувствительности к таргетной терапии, тем более что значимых серологических маркеров при раке эндометрия пока не найдено.
2. Опубликованные к настоящему времени исследования, посвященные оценке содержания ММП и ТИМП в сыворотке крови больных раком эндометрия, немногочисленны, не охватывают весь спектр значимых ММП (в частности, нет данных по ММП-7 и ТИМП-2, оказавшимся наиболее значимыми в данной работе), малорепрезентативны и противоречивы. Таким образом, в настоящее время вопрос о диагностическом и прогностическом значении определения уровней различных ММП и ТИМП в сыворотке крови больных раком эндометрия остается спорным и требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. *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.
2. *Määttä M., Soini Y., Liakka A., Autio-Harmainen H.* Localization of MT1-MMP, TIMP-1, TIMP-2, and TIMP-3 messenger RNA in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium. Enhanced expression by endometrial adenocarcinomas is associated with low differentiation // *Am. J. Clin. Pathol.* 2000. V. 114. № 3. P. 402–411.

3. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry // *Circ. Res.* 2003. V. 92. № 8. P. 827–839.
4. *Gershtein E.S., Kushlinskii N.E.* Clinical prospects of research of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors in cancer patients. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences.* 2013. № 5. P. 16–27.
5. *Ueno H., Yamashita K., Azumano I., Inoue M., Okada Y.* Enhanced production and activation of matrix metalloproteinase-7 (matrilysin) in human endometrial carcinomas // *Int. J. Cancer.* 1999. V. 84. № 5. P. 470–477.
6. *Inoue Y., Abe K., Obata K., Yoshioka T., Ohmura G., Doh K., Yamamoto K., Hoshiaki H., Noda K.* Immunohistochemical studies on matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and type-IV collagen in endometrial carcinoma // *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 1997. V. 23. № 2. P. 139–145.
7. *Graesslin O., Cortez A., Fauvet R., Lorenzato M., Birembaut P., Darai E.* Metalloproteinase-2, -7 and -9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and -2 expression in normal, hyperplastic and neoplastic endometrium: a clinical-pathological correlation study // *Ann. Oncol.* 2006. V. 17. № 4. P. 637–645.
8. *Tunuguntla R., Ripley D., Sang Q.X., Chegini N.* Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of metalloproteinases TIMP-3 and -4 in benign endometrium and endometrial cancer // *Gynecol. Oncol.* 2003. V. 89. № 3. P. 453–459.
9. *Erdemoglu E., Güney M., Karahan N., Mungan T.* Immunohistochemical expression of MMP-2, MMP-9 and COX-2 in Stage IA malignant polyps of the endometrium // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2008. V. 29. № 5. P. 444–449.
10. *Shaco-Levy R., Sharabi S., Benharroch D., Piura B., Sion-Vardy N.* Matrix metalloproteinases 2 and 9, E-cadherin, and beta-catenin expression in endometriosis, low-grade endometrial carcinoma and non-neoplastic eutopic endometrium // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2008. V. 139. № 2. P. 226–232.
11. *Weigel M.T., Kramer J., Schem C., Wenners A., Alkatout I., Jonat W., Maass N., Mundhenke C.* Differential expression of MMP-2, MMP-9 and PCNA in endometriosis and endometrial carcinoma // *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.* 2012. V. 160. № 1. P. 74–78.
12. *Osteen K.G., Yeaman G.R., Bruner-Tran K.L.* Matrix metalloproteinases and endometriosis. *Seminars in reproductive medicine.* 2003. V. 21. № 2. P. 155–164.
13. *Aglund K., Rauvala M., Puistola U., Angstrom T., Turpeenniemi-Hujanen T., Zackrisson B., Stendahl 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.
14. *Graesslin O., Cortez A., Uzan C., Birembaut P., Quereux C., Darai E.* Endometrial tumor invasiveness is related to metalloproteinase 2 and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 expressions // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006. V. 16. № 5. P. 1911–1917.
15. *Puljiz M., Puljiz Z., Vucemilo T., Ramic S., Knezevic F., Culo B., Alvir I., Tomica D., Danolic D.* Prognostic significance of matrix metalloproteinases 2 and 9 in endometrial cancer // *Coll. Antropol.* 2012. V. 36. № 4. P. 1367–1372.
16. *Misugi F., Sumi T., Okamoto E., Nobeyama H., Hattori K., Yoshida H., Matsumoto Y., Yasui T., Honda K., Ishiko O.* Expression of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinase in uterine endometrial carcinoma and a correlation between expression of matrix metalloproteinase-7 and prognosis // *Int. J. Mol. Med.* 2005. V. 16. № 4. P. 541–546.
17. *Mahecha A.M., Wang H.* The influence of vascular endothelial growth factor-A and matrix metalloproteinase-2 and -9 in angiogenesis, metastasis, and prognosis of endometrial cancer // *Onco. Targets. Ther.* 2017. V. 10. P. 4617–4624.
18. *Adamiak A., Postawski K., Semczuk A., Rechberger T., Jakowicki J.A.* Prognostic value of serum MMP-2 level in uterine cancer affected women // *Ginekol. Pol.* 2000. V. 71. № 9. P. 1198–1201.
19. *Honkavuori M., Talvensaaari-Mattila A., Puistola U., Turpeenniemi-Hujanen T., Santala M.* High serum TIMP-1 is associated with adverse prognosis in endometrial carcinoma // *Anticancer Res.* 2008. V. 28. № 5A. P. 2715–2719.
20. *Yabushita H., Iwasaki K., Kanyama K., Obayashi Y., Zhuo L., Itano N., Kimata K., Wakatsuki A.* Clinicopathological Role of Serum-Derived Hyaluronan-Associated Protein (SHAP)-Hyaluronan Complex in Endometrial Cancer // *Obstet. Gynecol. Int.* 2011. ID 739150.
21. *Cymbaluk-Ploska A., Chudecka-Glaz A., Pius-Sadowska E., Sompolska-Rzechula A., Chudecka K., Bulsa M., Machalinski B., Menkiszak J.* Clinical Relevance of NGAL/MMP-9 Pathway in Patients with Endometrial Cancer // *Dis. Markers.* 2017. ID 6589262.
22. *Talvensaaari-Mattila A., Santala M., Soini Y., Turpeenniemi-Hujanen T.* Prognostic value of matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression in endometrial endometrioid adenocarcinoma // *Anticancer Res.* 2005. V. 25. № 6B. P. 4101–4105.
23. *Yuan Y., Shen N., Yang S.Y., Zhao L., Guan Y.M.* Extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase-2 overexpression is associated with loss of hormone receptor expression and poor prognosis in endometrial cancer // *Oncol. Lett.* 2015. V. 10. № 1. P. 342–348.

Поступила 29 апреля 2018 г.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF MATRIX METALLOPROTEINASES 2, 7, 9 AND THEIR TISSUE INHIBITORS 1 AND 2 TYPE IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH CANCER ENDOMETRY

© Authors, 2018

E.S. Gershtein

Dr.Sc. (Biol.), Professor, Laboratory of Clinical Biochemistry,

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

S.V. Mushtenko

Post-graduate Student, Department of Oncology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

I.V. Tereshkina

Ph.D. (Med.), Department of Clinical Biochemistry and Laboratory Diagnostics,
A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

D.N. Kushlinsky

Ph.D. (Med.), Oncogynecologist, National Medical Research Center of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology named after Academician RAS V.I. Kulakov Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

V.D. Ermilova

Ph.D. (Med.), Leading Research Scientist, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology
Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

N.E. Levchenko

Dr.Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Gynecology,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

L.V. Adamyan

Dr.Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences,
Deputy Director for Research, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology
Academician RAS V.I. Kulakov Ministry of Health of Russian Federation (Moscow)

N.E. Kushlinskii

Dr.Sci. (Med.), Professor, Member-Corresponding RAS, Head of the Laboratory of Clinical Biochemistry,
N.N. Blokhin National Medical Research Center Oncology of Health of Russian Federation (Moscow)

A comparative study of the content of MMP-2, 7, 9 and their tissue inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 in the serum of 94 patients with cancer, 28 polyps, 25 endometrial hyperplasia and 77 healthy donors is presented. A significant increase in MMP-7 and TIMP-2 levels in both cancer and benign changes in the endometrium has been shown. A significant relationship between the levels of the investigated markers with prevalence rates, the histological structure and the degree of differentiation of endometrial cancer has not been revealed. We have to state that MMP and TIMP included in the study can not be considered as potential diagnostic markers of endometrial cancer. At the same time, such a marker as MMP-7 can be useful for monitoring patients, assessing the prognosis of the disease and sensitivity to targeted therapy, especially since significant serological markers have not yet been found in endometrial carcinoma.

Key words: MMP-2, 7, 9, TIMP-1, TIMP-2, endometrial cancer.