

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И ИХ ТКАНЕВЫХ ИНГИБИТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОМ ТЕЧЕНИИ И ПРОГНОЗЕ РАКА ЯИЧНИКОВ

**Е.С. Герштейн¹, И.В. Терешкина², М.М. Хуломханова², Д.Н. Кушлинский³,
Ю.Г. Паяниди¹, К.И. Жордания¹, Л.В. Адамян³, Н.Е. Кушлинский¹**

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)

² Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва)

³ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва)

Цель исследования. Провести систематический анализ данных, имеющихся в современной литературе, касающихся современных взглядов о роли матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в клиническом течении и прогнозе рака яичников.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в Pubmed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет.

Результаты. В обзоре проанализированы публикации, посвященные изучению роли различных представителей семейства матриксных металлопротеиназ (ММП) и их тканевых ингибиторов в дифференциальной диагностике, прогнозированию клинического течения и разработке новых методов терапии рака яичников. Сделан вывод о том, что наиболее перспективными маркерами для дифференциальной диагностики и прогноза рака яичников можно считать желатиназы/коллагеназы коллагена IV — ММП-9 и ММП-2, матрилизин (ММП-7), а также тканевой ингибитор ММП 1 типа (ТИМП-1) и мембраноассоциированную ММП-1 (ММП-14).

Заключение. Существующие методы подавления активности ММП, в том числе использование специфических ингибиторов, позволяют снизить инвазивность клеток рака яичников *in vitro*, но требуют дальнейшей доработки и усовершенствования для внедрения в клинику.

Ключевые слова: матриксные металлопротеиназы, тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ, рак яичников, диагностика, прогноз, молекулярно-направленная терапия.

CURRENT CONCEPTS ON THE ROLE OF MATRIX METALLOPROTEINASES AND THEIR TISSUE INHIBITORS IN THE CLINICAL COURSE AND PROGNOSIS OF OVARIAN CANCER

**E.S. Gershteyn¹, I.V. Tereshkina², M.M. Khulomkhanova², D.N. Kushlinskiy³,
Yu.G. Payanidi¹, K.I. Zhordania¹, L.V. Adamyan³, N.E. Kushlinskiy¹**

¹ Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

² Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation

Objective of the study is to conduct a systematic analysis of the data available in current literature on the modern concepts of the role of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in the clinical course and prognosis of ovarian cancer.

Materials and Methods. The overview comprises the data from foreign and Russian academic articles found in PubMed on the subject published over the past 10 years.

Results. *The overview analyzes the publications that focus on the study of the role of various members of matrix metalloproteinase family (MMP) and their tissue inhibitors in differential diagnosis, in prognosis of the clinical course and in the development of novel treatment strategies for ovarian cancer. It was concluded that gelatinases/collagenases of collagen IV — MMP-9 and MMP-2, matrilysine (MMP-7), as well as tissue inhibitor MMP of type 1 (TIMP-1) and membrane-associated MMP-1 (MMP-14) are the most promising markers for differential diagnosis and prognosis of ovarian cancer.*

Conclusion. *The existing methods of inhibiting MMP activity, including the use of specific inhibitors, enable to reduce the invasiveness of ovarian cancer cells in vitro, but these methods require further research and development in order to be integrated into practice.*

Keywords: *matrix metalloproteinases, tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, ovarian cancer, diagnosis, prognosis, molecular targeted therapy.*

Введение

Способность окружающих тканей к инвазии и метастазированию в отдаленные органы — одно из фундаментальных свойств злокачественных опухолей. На всех этапах инвазии и метастазирования опухолевая клетка находится в тесном контакте с внеклеточным матриксом (ВКМ), поэтому одним из главных молекулярных механизмов, лежащих в основе этих процессов, считается разрушение окружающей базальной мембраны и ВКМ ассоциированными с опухолью протеазами. Протеазы участвуют также в опухолевом ангиогенезе, способствуя распространению новых капиллярных сосудов.

Во все этапы опухолевого процесса вовлечены матриксные металлопротеиназы (ММП) — семейство, состоящее из более 20 секретируемых или связанных с поверхностью клетки цинк-зависимых эндопептидаз, способных гидролизовать практически все компоненты ВКМ [1]. В зависимости от структурно-функциональных особенностей и субстратной специфичности ММП делят на несколько подсемейств, основными из которых являются коллагеназы широкого спектра действия, желатиназы, стромелизины, матрилизины (ММП-7, ММП-26) и ММП мембранного типа [2]. Активация ММП в межклеточном пространстве специфически подавляется эндогенными тканевыми ингибиторами (ТИМП), которые соединяются с цинк-связывающими участками активных ММП и ингибируют весь спектр ММП [3]. Семейство ТИМП состоит из 4-х структурно родственных белков, три из которых — ТИМП-1, 2 и 4 — секретируются в растворимой форме, а один — ТИМП-3 — связан с ВКМ.

Роль ММП в прогрессии и метастазировании опухолей впервые описана L.A. Liotta и соавт. в начале 1980-х годов [4]. 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 также могут экспрессировать ММП. Анализ методом гибридизацией *in situ* показал, что стромальные клетки экспрессируют ММП даже чаще, чем опухолевые [5, 6]. Однако существуют исключения: например, ММП-7, как правило, экспрессируется эпителиальными клетками опухоли, а про ММП-2 известно, что ее мРНК продуцируется преимущественно стромальными клетками, но сам фермент секретируется и активируется на границе опухолевой и нормальной ткани [7].

В экспериментальных исследованиях доказана корреляция повышенной экспрессии ММП опухолевыми и/или стромальными клетками с прогрессией, метастазированием и ангиогенезом [8, 9], а в ряде клинических исследований отмечена повышенная экспрессия различных ММП в первичном опухолевом очаге и/или метастазах, ассоциированная со степенью дифференцировки опухоли, глубиной инвазии, развитием отдаленных метастазов, а также с плохим прогнозом и низкой выживаемостью больных различными злокачественными новообразованиями [7, 10]. Известно также, что повышение уровня ММП в сыворотке/плазме крови онкологических больных коррелирует с метастатическим процессом и может рассматриваться как фактор плохого прогноза [11–15].

Клиническое значение ММП и ТИМП при новообразованиях яичников

Рак яичников (РЯ) — одна из наиболее инвазивных злокачественных опухолей, причем у большинства больных заболевание диагностируется на поздних стадиях, когда опухоль

уже распространена по брюшине. Трудности ранней диагностики и высокий метастатический и инвазивный потенциал определяют необходимость углубленного изучения механизмов распространения РЯ, знание которых могло бы стать основой для создания новых препаратов, целенаправленно воздействующих на процессы метастазирования и инвазии. Исследование ММП при РЯ — одно из наиболее перспективных направлений в области изучения роли этой протеолитической системы при различных опухолях человека.

Желатиназы/IV Коллагеназы: ММП-2 и ММП-9. ММП-2 и ММП-9 наиболее известны как протеазы, гидролизующие коллаген IV типа — основной компонент базальной мембраны эпителиальных опухолей, но они также разрушают другие существенные компоненты ВКМ и обладают желатинолитической активностью. Регуляция активности желатиназ — сложный и до сих пор до конца не изученный процесс, важнейшую роль в котором играют ТИМП [16–19]. Индукция ММП является одним из ключевых механизмов проявления проинвазивных эффектов эпидермального [18, 19] и β -трансформирующего факторов роста [20–22]. Эти протеазы находятся в комплексном взаимодействии с ключевым активатором ангиогенеза VEGF: с одной стороны, они индуцируют секрецию VEGF опухолевыми клетками, что способствует образованию асцита [23–26], с другой — секретлируемый опухолью VEGF регулирует экспрессию желатиназ в строме, влияя на инвазивную способность опухоли [27, 28]. Активность ММП-2 и ММП-9 в культивируемых клетках РЯ увеличивается и под действием гормонов стресса, при этом возрастает инвазивность опухолевых клеток в тестах *in vitro* [29–31].

Система ММП/ТИМП, и в первую очередь коллагеназы IV, играет ключевую роль в процессах ремоделирования внеклеточного матрикса, связанных с развитием фолликула в нормальных яичниках [32–35]. Желатинолитическая активность проявляется и во время образования желтого тела, а также играет ключевую роль в его регрессии. В лютеинизированных гранулезных клетках женщин с синдромом поликистозных яичников баланс между ММП и их тканевыми ингибиторами сдвинут в сторону увеличения активности ММП, в связи с чем ряд

авторов высказывает предположение о роли активации ММП-2 и ММП-9 в нарушении агрезии фолликулов при этом заболевании [36–38].

В наиболее ранних клинико-лабораторных исследованиях, посвященных роли желатиназ при раке и других новообразованиях яичников, изучали их экспрессию и активность в опухолях различной злокачественности в сопоставлении с клинико-морфологическими характеристиками методами зимографии и гибридизации *in situ* [39]. В большинстве образцов были обнаружены мРНК ММП, локализовавшиеся преимущественно в стромальных участках, причем максимальная экспрессия наблюдалась в областях, смежных с областями скопления эпителиальных опухолевых клеток. Корреляции между активностью ММП-9 и степенью дифференцировки РЯ обнаружено не было.

Иммуногистохимически (ИГХ) исследовали экспрессию ММП-9 и ММП-2, а также МТ1-ММП, ТИМП-1 и ТИМП-2 в эпителиальных опухолях яичников [40]. Частота выявления всех исследованных белков, за исключением ТИМП-1 в карциномах яичников, была значительно выше, чем в пограничных и доброкачественных опухолях. Напротив, диффузное окрашивание на ТИМП-1 было интенсивнее в доброкачественных и пограничных опухолях, чем в ткани РЯ. Авторы предположили, что повышенная экспрессия ММП-9, ММП-2, МТ1-ММП и ТИМП-2, сопровождающаяся снижением экспрессии ТИМП-1, может способствовать более активному местному распространению РЯ, а повышенная экспрессия ММП-9 совместно с низкой экспрессией ТИМП-1 — также и распространению опухолевых клеток по лимфатическим сосудам. Продемонстрировано и увеличение экспрессии ММП-9 и ММП-2 в клетках РЯ, выделенных из асцитической жидкости, по сравнению с мезотелиальными клетками, полученными из асцита при доброкачественных перитонеальных изменениях [41].

В то же время К. Q. Cai и соавт. [42], исследуя методами ИГХ, зимографии, Northern и Western blot анализа биоптаты и культуры клеток опухолей яичников, обнаружили, что ММП-9 и ММП-2 чаще выявляются в пренеопластических тканях и клетках, чем в карциномах с уже установившимся злокачественным фенотипом.

Они также не выявили взаимосвязи уровня экспрессии обеих ММП со стадией заболевания и степенью злокачественности РЯ. Более того, ММП-2, достаточно часто выявлявшаяся в пре-неопластических поражениях яичников, как правило, экспрессировалась на низком уровне или вообще отсутствовала в раковых клетках. На основании этих данных авторы предположили, что увеличение экспрессии желатиназ происходит на ранних стадиях злокачественной трансформации эпителия яичников и является одним из этиологических факторов этого процесса и/или фактором риска возникновения РЯ. Косвенно это предположение подтвердили Т. Paulsen и соавт. [43], исследовавшие методом ИГХ пограничные серозные опухоли яичников и показавшие, что интенсивное окрашивание первичной опухоли на ММП-2 достоверно чаще выявляется при наличии неинвазивных имплантатов, чем при их отсутствии (76 и 53% соответственно). Роль опухолевой ММП-2 в качестве одного из регуляторов раннего метастазирования РЯ в большой степени подтверждена и в экспериментальных исследованиях на органотипических культурах и ксенографтах опухолей [17].

М. Maatta и соавт. [44, 45] сравнивали экспрессию ММП-9 и ММП-2, а также ТИМП-1 и 2 в доброкачественных, пограничных и доброкачественных опухолях яичников. ММП-2 была обнаружена в 56% доброкачественных, 40% пограничных и 90% злокачественных опухолей, экспрессия остальных маркеров также была выше в ткани РЯ, чем в доброкачественных и пограничных опухолях. Авторы пришли к заключению, что с точки зрения экспрессии коллагеназ и ТИМП пограничные опухоли яичников находятся ближе к доброкачественным новообразованиям, чем к злокачественным. Усиление экспрессии ММП-9 и ММП-2 при переходе от доброкачественных опухолей яичников к злокачественным продемонстрировано также в работе [46].

М. Furuu и соавт. [47] исследовали содержание и активность ММП и ТИМП в содержимом и выстилающем эпителии кист при муцинозных опухолях яичников. Активность ММП-9 выявлена во всех злокачественных и пограничных опухолях и в 7 из 15 аденом, при этом измеренное иммуноферментным методом содержание ММП-9 в кистозной жидкости было достоверно

выше при карциномах, чем при пограничных и доброкачественных опухолях. Активность ММП-2 при различных муцинозных поражениях яичников не зависела от их злокачественности, а ее содержание при злокачественных опухолях было повышено по сравнению с доброкачественными и пограничными. В другой работе эти же авторы описывают результаты исследования серозных опухолей яичников [48]. Обнаружено достоверное повышение содержания ММП-9 и ММП-2 в кистозном содержимом аденокарцином по сравнению с серозными аденомами, при этом уровни ТИМП-1 и ТИМП-2 в злокачественных и доброкачественных новообразованиях не различались.

L.W. Huang и соавт. [49] методами ИГХ и гибридизации *in situ* продемонстрировали достоверное увеличение экспрессии ММП-9 в серозных и муцинозных карциномах по сравнению с доброкачественными и пограничными опухолями. В противоположность другим авторам, они также показали, что уровень ТИМП-1, образующего комплексы с активной формой ММП-9, был повышен как в злокачественных, так и в пограничных опухолях яичников по сравнению с доброкачественными новообразованиями.

Наибольший интерес представляют работы, в которых оценено значение различных ММП для прогноза РЯ. В одном из наиболее ранних исследований по этой проблеме [50] определена экспрессия ММП-2 и 9 в первичных опухолях и метастазах 45 больных распространенным (III–IV стадия FIGO) РЯ методом *in situ* гибридизации мРНК и показано, что высокий уровень экспрессии обеих желатиназ в опухолевых клетках является фактором неблагоприятного прогноза безрецидивной и общей выживаемости. Эти данные были подтверждены при ретроспективной оценке 20-летней выживаемости этих пациенток [51].

Одной из наиболее значимых следует признать публикацию S. Sillanpaa и соавт. [52], проанализировавших экспрессию ММП-9 в 292 образцах РЯ. Ими показано, что клиническое значение экспрессии этой протеазы в эпителиальных опухолевых клетках и в строме противоположно. Так, при однофакторном анализе продемонстрировано увеличение 10-летней выживаемости у больных с высоким уровнем

экспрессии ММП-9 в опухоли и ее уменьшение при высоком уровне экспрессии в строме. При многофакторном анализе сохранилось только прогностическое значение экспрессии ММП-9 в опухолевых клетках при I стадии заболевания по FIGO. Авторы полагают, что ММП-9 играет двойную роль в прогрессии РЯ, препятствуя распространению опухоли, локализуясь на эпителиальных клетках и способствуя ему, находясь на клетках стромы.

В аналогичном исследовании, включавшем 90 больных [6], высокая экспрессия ММП-9 выявлена в опухолевых клетках в 97% наблюдений, а в клетках стромы — в 70%; ММП-2 соответственно в 54 и 38%. Высокая стромальная экспрессия обеих ММП ассоциирована с распространенной стадией, наличием асцита, положительным статусом лимфоузлов. В однофакторном анализе показателем неблагоприятного прогноза общей выживаемости оказалась высокая экспрессия ММП-9 и ММП-2 не только в строме, но и в эпителиальных опухолевых клетках, однако в многофакторном тесте независимым прогностическим фактором осталась только стромальная ММП-9. S. Ozalp и соавт. [53] ретроспективно исследовали опухоли 45 больных: 30 — злокачественными и 15 — пограничными опухолями яичников. Интенсивность окрашивания эпителиальных клеток в злокачественных опухолях была более высокой, чем в пограничных, а уровень экспрессии ММП-9 в строме злокачественных и пограничных опухолей достоверно не различался; высокий уровень экспрессии ММП-9 в строме РЯ оказался фактором неблагоприятного прогноза. A. Demeter и соавт. [54], оценивавшие зимографически желатиназную активность ММП-2 и ММП-9 в экстрактах опухолей, асцитической жидкости и сыворотке крови 27 больных эпителиальными опухолями яичников, показали, что только активность ММП-9 достоверно повышена в опухолях и асците тех больных, у которых за время 30-месячного наблюдения возник рецидив, по сравнению с нерезидивировавшими больными.

В большом ретроспективном исследовании [55] методом ИГХ оценена экспрессия ММП-2 в 295 первичных опухолях и 67 метастазах РЯ и показано, что низкая экспрессия этой протеазы в опухолевых клетках ассоциирована с III степе-

ню злокачественности и эндометриоидным типом опухоли. При многофакторном анализе высокий уровень экспрессии ММП-2 в опухолевых клетках оказался фактором благоприятного прогноза 10-летней безрецидивной выживаемости больных РЯ. В то же время M. Perigny и соавт. [56], исследовав ретроспективно опухоли и перитонеальные имплантаты 100 оперированных в 1990–2000 гг. больных РЯ III стадии, показали, что гиперэкспрессия ММП-2 в опухолевых клетках перитонеальных имплантатов ассоциирована с ухудшением общей выживаемости больных, по данным многофакторного анализа, а экспрессия этой коллагеназы в клетках первичных опухолей не влияла на прогноз. Ранее X. Wu и соавт. [57], используя комплекс методов (полуколичественный РТ-ПЦР анализ, иммуногистохимию, иммуноблоттинг), также показали, что уровень экспрессии ММП-2 в карциномах яичников выше, чем в доброкачественных эпителиальных опухолях, не зависит от основных клинико-морфологических характеристик, но является фактором неблагоприятного прогноза.

Еще в одном исследовании [58] изучали экспрессию ММП-2, активатора ММП-2, МТ1-ММП и ТИМП-2 в 35 эндометриоидных и 49 серозных аденокарциномах яичников. Однофакторный анализ показал, что высокая стромальная экспрессия ММП-2 достоверно связана с распространенной стадией, высокой злокачественностью и серозным гистотипом опухоли, меньшим размером первичной опухоли во время операции, а также с большей частотой рецидивов заболевания. Однако уровень экспрессии ММП-2 не влиял на уровень смертности больных. При многофакторном анализе стромальная экспрессия ММП-2 влияла только на выживаемость больных эндометриоидным РЯ и была для них наиболее значимым фактором прогноза.

В 2013 г. опубликованы результаты мета-анализа прогностического значения экспрессии ММП-9 в ткани РЯ, основанного на данных 30 исследований, опубликованных до начала 2013 г. и включавших 2552 пациентки [59], показавшие, что повышенная экспрессия этой ММП ассоциирована с ухудшением прогноза (HR = 1,68, 95% CI 1,09–2,59, p = 0,02). Следует отметить, что авторы не уточнили, о каком именно прогнозе идет речь — безрецидивной или

общей выживаемости, и были ли критерии оценки прогноза идентичными во всех проанализированных работах. Кроме того, по их данным, гиперэкспрессия ММП-9 ассоциирована с большинством неблагоприятных прогностических факторов (стадией FIGO, низкой степенью дифференцировки, метастазами в лимфоузлах), что позволяет предположить отсутствие независимой прогностической роли данного маркера.

Уже после публикации данных вышеуказанного мета-анализа появились результаты комплексного анализа группы маркеров, в том числе ММП-9 и ММП-2, с помощью ИГХ-тканевых микроматриц, включавшего 100 больных первичным низкодифференцированным серозным РЯ (HGSC) [60]. Экспрессия исследованных маркеров не была ассоциирована с классическими клиничко-морфологическими факторами прогноза, при этом высокий уровень экспрессии ММП-9 незначительно, но достоверно повышал риск смерти от РЯ (HR, 1,08; 95% CI, 1,01–1,16; $p = 0,02$), но не влиял на прогноз безрецидивной выживаемости.

В 2016 г. С. Liu впервые опубликовал результаты мета-анализа клинического значения экспрессии ММП-2 при РЯ, в который вошли 27 когортных исследований, опубликованных до сентября 2014 г., включавших 6121 образец опухолевой ткани [61]. Согласно этой публикации, экспрессия ММП-2 в ткани РЯ достоверно выше, чем в норме или в доброкачественных опухолях яичников. Она также достоверно выше в опухолях III–IV стадии по сравнению с опухолями I–II стадии и при наличии метастазов в лимфоузлах, чем при их отсутствии. Выявлена также взаимосвязь экспрессии ММП-2 с гистологическим строением и степенью злокачественности РЯ: она выше в серозных опухолях, чем в муцинозных, и при III степени злокачественности, чем при I и II. Таким образом, повышенная экспрессия ММП-2 ассоциирована с клиничко-морфологическими факторами неблагоприятного прогноза РЯ. Как ни странно, мета-анализ собственно прогностического значения ММП-2, т.е. влияния уровня ее экспрессии на выживаемость пациенток, в данном обзоре не проводился, что существенно снижает его значение.

Позднее были опубликованы результаты мета-анализа прогностического значения ММП-2, основанного на данных 11 исследова-

ний, опубликованных до 1 февраля 2015 г. и включавших 1058 больных РЯ [62], показавшего, что гиперэкспрессия ММП-2 в опухолевой строме увеличивала риск прогрессирования всего в 1,09 раза (95% CI 0,32–1,86; $p = 0,006$), а ее гиперэкспрессия в опухолевых клетках — в 1,42 раза (95% CI 1,14–1,70; $p = 0,000$). В данной работе, в отличие от предыдущей, не анализировали взаимосвязь экспрессии ММП-2 с клиничко-морфологическими факторами прогноза РЯ, что не позволяет судить о возможности использования этого показателя в качестве независимого прогностического фактора.

Уже после работ, вошедших в вышеуказанные обзоры и мета-анализ, были опубликованы результаты ретроспективной оценки влияния ММП-2 и активирующей ее ММП-14 на долгосрочный прогноз РЯ, проведенной нидерландскими исследователями [63]. В однофакторном анализе ни одна из исследованных ММП не оказывала влияния ни на общую выживаемость, ни на выживаемость до прогрессирования. При многофакторном анализе значимыми составляющими комплекса параметров для прогноза выживаемости до прогрессирования (но не общей выживаемости) оказались стромальная экспрессия ММП-14 и экспрессия ММП-2 в опухолевых клетках.

Матрилизин — матриксная металлопротеиназа 7 (ММП-7). Помимо разрушения компонентов внеклеточного матрикса ММП-7 участвует также в процессинге некоторых биологически важных молекул клеточной поверхности. Секретия ММП-7 клетками РЯ стимулируется VEGF и интерлейкином-8. Показано, что ММП-7 увеличивает инвазивность клеток РЯ, активируя про-ММП-2 и про-ММП-9 [64]. Впервые усиление экспрессии ММП-7 в опухолях яичников продемонстрировано Н. Tanimoto и соавт. [65]: уровень мРНК этой протеазы оказался повышенным примерно в 75% как злокачественных, так и пограничных опухолей. В дальнейшем эти же авторы [66], исследовав 44 муцинозные опухоли яичников, ИГХ-методом подтвердили увеличение экспрессии ММП-7 в клетках опухолей яичников, независимо от степени их злокачественности. ММП-7 обнаружена и в слизистом секрете этих опухолей. В то же время при анализе серозных опухолей яичников показано, что казеинолитическая

активность ММП-7 чаще выявляется в злокачественных опухолях (87%), чем в доброкачественных (28%) [48]. В отличие от описанных выше желатиназ, матрилизин не был обнаружен в строме РЯ [5].

Наиболее репрезентативное исследование клинического значения ММП-7 при РЯ проведено в следующей работе [67]. С помощью ИГХ были исследованы 284 образца первичной опухоли, 36 метастазов и 8 нормальных яичников. Низкий процент окрашивания на ММП-7 коррелировал с высокой степенью злокачественности, распространенной стадией заболевания и большим объемом остаточной первичной опухоли после операции. 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость оказалась значительно лучше при высоком проценте интенсивного окрашивания на ММП-7, чем при низком, причем при многофакторном анализе этот показатель оказался независимым фактором прогноза. В то же время J.L. Vign и соавт. [68], проводившие анализ опухолей 69 больных с помощью тканевых микроматриц, не обнаружили прогностического значения ММП-7, как и ряда других ММП и ТИМП при распространенном раке яичников.

А. Асар и соавт. [69] определили содержание ММП-7 в сыворотке крови у 28 больных РЯ, 2 — с пограничными опухолями, 10 женщин с доброкачественными гинекологическими заболеваниями и 30 здоровых женщин. Уровень ММП-7 у больных раком был достоверно повышен по сравнению с контрольной группой и снижался после удаления опухоли. По данным S.F. Zohny и S.T. Fayed [70], содержание ММП-7 в сыворотке крови является достаточно чувствительным (80%) и специфичным (87,5%) маркером для дифференциальной диагностики РЯ, лишь незначительно уступая классическому показателю СА-125. Сочетанное использование СА-125, ММП-7 и двух других маркеров (хемокиновых лигандов ССЛ11 и ССЛ18) позволяет выявить ранний РЯ с чувствительностью 94,4%. По нашим данным, полученным при обследовании 84 первичных больных различными новообразованиями яичников, ММП-7 является значимым серологическим маркером рака яичников [71]. Чувствительность этого теста относительно контроля составляет 78%, специфичность — 95%.

Согласно данным A.R. Simmons и соавт., (2016) [72], уровень ММП-7 в плазме крови

больных РЯ достоверно повышен, а чувствительность (61%) и специфичность (95%) ММП-7 для диагностики РЯ сравнимы с соответствующими характеристиками общепризнанных маркеров СА125 и HE4. Кроме того, включение ММП-7 в комплекс диагностических серологических маркеров улучшало диагностические характеристики (включая AUC при построении ROC кривых), в особенности на ранних стадиях заболевания. Предлагалось также включить уровень ММП-7 в комплексный мультианалитный тест для дифференциальной диагностики рака яичников [73, 74].

Матриксная металлопротеиназа мембранного типа 1 (MT1-ММП, ММП-14). MT1-ММП, или ММП-14, представляет собой трансмембранную коллагеназу. Активная MT1-ММП служит рецептором клеточной мембраны для формирования латентного комплекса ММП-2 (про-ММП-2) и тканевого ингибитора ТИМП-2. MT1-ММП задействована на многих этапах метастазирования РЯ [75], в частности, она участвует в формировании и диссеминации по брюшине мультиклеточных агрегатов, слущивающихся с поверхности опухоли в брюшную полость [76]. Вместе с другими ММП она способствует формированию так называемого «коллагенолитического» инвазивного фенотипа РЯ. Выраженная экспрессия MT1-ММП в эпителиальных клетках при данном заболевании выявлена в 100% наблюдений, в стромальных — только в 38% [6]. Уменьшение безрецидивной выживаемости больных связано с высокой экспрессией MT1-ММП как в строме, так и в эпителии, а наиболее значимым фактором неблагоприятного прогноза оказалась высокая эпителиальная экспрессия MT1-ММП.

Ретроспективный анализ 20-летней выживаемости больных РЯ III–IV стадии в зависимости от уровня экспрессии мРНК MT1-ММП также подтвердил неблагоприятное влияние повышенной экспрессии этой ММП на прогноз [50, 51]. В отличие от других ММП, MT1-ММП выявляется преимущественно в эпителиальных опухолевых клетках и почти отсутствует в строме [51, 77]. Неблагоприятная роль MT1-ММП, в особенности при ее ко-экспрессии с ММП-2 и ТИМП-2, в прогнозе выживаемости больных продемонстрирована также К. Sakata и соавт. [40], а в одной из недавних работ показана ее

важная роль в пролиферации и метастазировании редкой формы болезни — светлоклеточной аденокарциномы [78]. Стромальная экспрессия ММП-14 оказалась значимой составляющей комплекса параметров для прогноза выживаемости до прогрессирования больных распространенным РЯ при многофакторном анализе [62].

Тканевые ингибиторы ММП. Ткани рака яичников ТИМП-1 и ТИМП-2 находятся как в стромальных областях, так и в опухолевых клетках [32, 68, 79]. Данные о соотношении уровня экспрессии ТИМП-1 в злокачественных, пограничных и доброкачественных опухолях яичников немногочисленны и противоречивы. Так, М. Furuya и соавт. продемонстрировали иммуноферментным методом увеличение содержания этого маркера в кистозной жидкости больных серозным [48, 80] и муцинозным [47] раком. В. Davidson и соавт. [51] выявили увеличение уровня экспрессии ТИМП-1 в ткани рака яичников методами ИГХ и *in situ* гибридизации. В то же время К. Sakata и соавт. [40] обнаружили, что диффузное ИГХ-окрашивание на ТИМП-1 интенсивнее в доброкачественных и пограничных опухолях, чем в аденокарциномах яичников. Более того, высокая экспрессия ТИМП-1, в особенности в сочетании с низкой экспрессией ММП-9, способствует метастазированию в лимфоузлы.

Наиболее интересные результаты получены при исследовании уровня ТИМП-1 в сыворотке крови. Сывороточный ТИМП-1 предложено использовать для дифференциальной диагностики опухолей яичников с высоким и низким злокачественным потенциалом [45]: уровень ТИМП-1 в сыворотке крови достоверно возрастает при переходе от доброкачественных к пограничным и далее к злокачественным опухолям. Высокая концентрация ТИМП-1 в сыворотке крови больных опухолями яичников во время постановки диагноза коррелировала со злокачественным фенотипом опухоли, а у больных раком — с агрессивным фенотипом и неблагоприятным прогнозом [25, 81]. В то же время не выявлено взаимосвязи динамики изменения уровня ТИМП-1 в процессе химиотерапии с ее эффективностью [82].

В исследовании, проведенном параллельно на образцах тканей и культурах клеток опухолей яичников, показано [83], что гиперэкспрессия

ТИМП-2 в клетках рака ингибирует апоптоз, индуцированный цисплатином, и индуцирует ММП-2, поэтому полагают, что ТИМП-2 может способствовать росту серозных опухолей яичников. В пользу этого предположения свидетельствует неблагоприятное прогностическое значение высокой экспрессии мРНК и белка ТИМП-2 в опухолевых и стромальных клетках распространенного РЯ [50, 51, 79]. В то же время ряд исследователей не подтвердил роль ТИМП-2 в прогнозе этой болезни [25, 58]. Экспрессия ТИМП-2 повышена в злокачественных опухолях яичников по сравнению с доброкачественными и пограничными [40, 44], а тройное диффузное положительное иммуногистохимическое окрашивание на ТИМП-2, ММП-2 и МТ1-ММП ассоциировано с распространенными стадиями и высокой степенью злокачественности рака. Однако Т. Okamoto и соавт. [84], сравнивавшие уровни экспрессии нескольких ММП и ТИМП в опухолях и окружающих тканях при РЯ различного гистологического строения, утверждают, что повышенная экспрессия ТИМП-2 наблюдается только при светлоклеточном раке и является уникальным свойством этого достаточно редкого гистологического варианта.

В отличие от ТИМП-1, уровень ТИМП-2 в сыворотке крови больных не связан с клинико-морфологическими особенностями и прогнозом заболевания, но имеет тенденцию к повышению у больных раком по сравнению со здоровыми женщинами [81]. Более высокие уровни ТИМП-2 отмечены у больных с полным ответом на химиотерапевтическое лечение после оптимально проведенной операции, чем у больных с частичным ответом [82].

В единичных исследованиях продемонстрировано также увеличение экспрессии ТИМП-3 и ТИМП-4 по мере увеличения инвазивности РЯ [35, 85], однако дальнейшего прикладного развития эти работы не получили.

Заключение. Изучение спектра, уровня и соотношения экспрессии различных ММП и их тканевых ингибиторов в опухолях и периферической крови больных РЯ может оказаться полезным для уточняющей диагностики, мониторинга и прогноза заболевания, а также для разработки и эффективного применения специфических ингибиторов ММП, обладающих антиметастатической активностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Malemud C.J.* Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci.* 2006; 11:1696–1701.
2. *Visse R., Nagase H.* Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. *Circ. Res.* 2003; 92(8):827–839.
3. *Rammath N., Creaven P.J.* Matrix metalloproteinase inhibitors. *Curr Oncol Rep* 2004, 6(2):96–102.
4. *Liotta L.A., Tryggvason K., Garbisa S., Hart I.* et al. Metastatic potential correlates with enzymatic degradation of basement membrane collagen. *Nature.* 1980; 284(5751):67–68.
5. *Furuya M., Ishikura H., Nemori R., Shibata M.* et al. Clarification of the active gelatinolytic sites in human ovarian neoplasms using in situ zymography. *Hum. Pathol.* 2001; 32(2):163–168.
6. *Kamat A.A., Fletcher M., Gruman L.M., Mueller P.* et al. The clinical relevance of stromal matrix metalloproteinase expression in ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(6):1707–1714.
7. *Deryugina E.I., Quigley J.P.* Matrix metalloproteinases and tumor metastasis. *Cancer Metastasis Rev.* 2006; 25(1):9–34.
8. *Nelson A.R., Fingleton B., Rothenberg M.L., Matrisian L.M.* Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18(5):1135–1149.
9. *Deryugina E.I., Quigley J.P.* Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. *Biochim. Biophys. Acta.* 2010; 1803(1):103–120.
10. *Westermarck J., Kahari V.M.* Regulation of matrix metalloproteinase expression in tumor invasion. *FASEB J.* 1999; 13(8):781–792.
11. *Egeblad M., Werb Z.* New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer.* 2002; 2(3):161–174.
12. *Nikkola J., Vihinen P., Vuoristo M.S., Kellokumpu-Lehtinen P.* 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; 11(14):5158–5166.
13. *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; 98(2):173–177.
14. *Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е.* Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 5. — С. 16–27.
15. *Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G.* Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J. Cell Sci.* 2002; 115(Pt 19):3719–3727.
16. *Kenny H.A., Kaur S., Coussens L.M., Lengyel E.* The initial steps of ovarian cancer cell metastasis are mediated by MMP-2 cleavage of vitronectin and fibronectin. *J. Clin. Invest.* 2008; 118(4):1367–1379.
17. *Kenny H.A., Lengyel E.* MMP-2 functions as an early response protein in ovarian cancer metastasis. *Cell Cycle.* 2009; 8(5):683–688.
18. *Ellerbroek S.M., Wu Y.I., Overall C.M., Stack M.S.* Functional interplay between type I collagen and cell surface matrix metalloproteinase activity. *J. Biol. Chem.* 2001; 276(27):24 833–24 842.
19. *Ellerbroek S.M., Halbleib J.M., Benavidez M., Warmka J.K.* et al. Phosphatidylinositol 3-kinase activity in epidermal growth factor-stimulated matrix metalloproteinase-9 production and cell surface association. *Cancer Res.* 2001; 61(5):1855–1861.
20. *Nishikawa A., Iwasaki M., Akutagawa N., Manase K.* et al. Expression of various matrix proteases and Ets family transcriptional factors in ovarian cancer cell lines: correlation to invasive potential. *Gynecol. Oncol.* 2000; 79(2):256–263.
21. *Lin S.W., Lee M.T., Ke F.C., Lee P.P.* et al. TGFbeta1 stimulates the secretion of matrix metalloproteinase 2 (MMP2) and the invasive behavior in human ovarian cancer cells, which is suppressed by MMP inhibitor BB3103. *Clin. Exp. Metastasis.* 2000; 18(6):493–499.
22. *Rodriguez G.C., Haisley C., Hurteau J., Moser T.L.* et al. Regulation of invasion of epithelial ovarian cancer by transforming growth factor-beta. *Gynecol. Oncol.* 2001; 80(2):245–253.
23. *Belotti D., Paganoni P., Manenti L., Garofalo A.* et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res.* 2003; 63(17):5224–5229.
24. *Zhang A., Meng L., Wang Q., Xi L.* et al. Enhanced in vitro invasiveness of ovarian cancer cells through up-regulation of VEGF and induction of MMP-2. *Oncol. Rep.* 2006; 15(4):831–836.
25. *Manenti L., Paganoni P., Floriani I., Landoni F.* et al. Expression levels of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 and 2 in the plasma of patients with ovarian carcinoma. *Eur. J. Cancer.* 2003; 39(13):1948–1956.

26. Ghosh S., Basu M., Roy S.S. ETS-1 protein regulates vascular endothelial growth factor-induced matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-13 expression in human ovarian carcinoma cell line SKOV-3. *J. Biol. Chem.* 2012; 287(18):15 001–15 015.
27. Wang F.Q., So J., Reierstad S., Fishman D.A. Vascular endothelial growth factor-regulated ovarian cancer invasion and migration involves expression and activation of matrix metalloproteinases. *Int. J. Cancer.* 2006; 118(4):879–888.
28. Belotti D., Calcagno C., Garofalo A., Caronia D. et al. Vascular endothelial growth factor stimulates organ-specific host matrix metalloproteinase-9 expression and ovarian cancer invasion. *Mol. Cancer Res.* 2008; 6(4):525–534.
29. Lutgendorf S.K., Lamkin D.M., Jennings N.B., Arevalo J.M. et al. Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2008; 14(21):6839–6846.
30. Sood A.K., Bhatti R., Kamat A.A., Landen C.N. et al. Stress hormone-mediated invasion of ovarian cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2006; 12(2):369–375.
31. Sood A.K., Fletcher M.S., Coffin J.E., Yang M. et al. Functional role of matrix metalloproteinases in ovarian tumor cell plasticity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2004; 190(4):899–909.
32. Goldman S., Shalev E. MMPS and TIMPS in ovarian physiology and pathophysiology. *Front Biosci.* 2004; 9:2474–2483.
33. Vos M.C., van der Wurff A.A., Last J.T., de Boed E.A. et al. Immunohistochemical expression of MMP-14 and MMP-2, and MMP-2 activity during human ovarian follicular development. *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2014; 12:12.
34. Puttabyatappa M., Irwin A., Martin J.D., Mesquitta M. et al. Developmental Programming: Gestational Exposure to Excess Testosterone Alters Expression of Ovarian Matrix Metalloproteases and Their Target Proteins. *Reprod. Sci.* 2017:1933719117697127.
35. Ripley D., Tumuguntla R., Susi L., Chegini N. Expression of matrix metalloproteinase-26 and tissue inhibitors of metalloproteinase-3 and -4 in normal ovary and ovarian carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2006; 16(5):1794–1800.
36. Lahav-Baratz S., Kraiem Z., Shiloh H., Koifman M. et al. Decreased expression of tissue inhibitor of matrix metalloproteinases in follicular fluid from women with polycystic ovaries compared with normally ovulating patients undergoing in vitro fertilization. *Fertil. Steril.* 2003; 79(3):567–571.
37. Lewandowski K.C., Komorowski J., O'Callaghan C.J., Tan B.K. et al. Increased circulating levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in women with the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006; 91(3):1173–1177.
38. Liu B., Cai L.Y., Lv H.M., Xia L. et al. Raised serum levels of matrix metalloproteinase-9 in women with polycystic ovary syndrome and its association with insulin-like growth factor binding protein-1. *Gynecol. Endocrinol.* 2008; 24(5):285–288.
39. Naylor M.S., Stamp G.W., Davies B.D., Balkwill F.R. Expression and activity of MMPS and their regulators in ovarian cancer. *Int. J. Cancer.* 1994; 58(1):50–56.
40. Sakata K., Shigemasa K., Nagai N., Ohama K. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2, MMP-9, MT1-MMP) and their inhibitors (TIMP-1, TIMP-2) in common epithelial tumors of the ovary. *Int. J. Oncol.* 2000; 17(4):673–681.
41. Sakata K., Shigemasa K., Uebaba Y., Nagai N., Ohama K. Expression of matrix metalloproteinases-2 and -9 by cells isolated from the peritoneal fluid of women with ovarian carcinoma. *Acta Cytol.* 2002; 46(4):697–703.
42. Cai K.Q., Yang W.L., Capo-Chichi C.D., Vanderveer L. et al. Prominent expression of metalloproteinases in early stages of ovarian tumorigenesis. *Mol. Carcinog.* 2007; 46(2):130–143.
43. Paulsen T., Ree A.H., Kaern J., Kjaerheim K. et al. Expression of matrix metalloproteinase-2 in serous borderline ovarian tumors is associated with noninvasive implant formation. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2007; 28(5):356–363.
44. Maatta M., Santala M., Soini Y., Talvensaari-Mattila A. et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors in low malignant potential ovarian tumors. *Tumour Biol.* 2004; 25(4):188–192.
45. Maatta M., Talvensaari-Mattila A., Turpeenniemi-Hujanen T., Santala M. Matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) and-9 (MMP-9) and their tissue inhibitors (TIMP-1 and TIMP-2) in differential diagnosis between low malignant potential (LMP) and malignant ovarian tumours. *Anticancer Res.* 2007; 27(4C):2753–2758.
46. Schmalfeldt B., Prechtel D., Harting K., Spathe K. et al. Increased expression of matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, and the urokinase-type plasminogen activator is associated with progression from benign to advanced ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 2001; 7(8):2396–2404.
47. Furuya M., Ishikura H., Kawarada Y., Ogawa Y. et al. Expression of matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in the cyst fluids of ovarian mucinous neoplasms. *Gynecol. Oncol.* 2000; 78(2):106–112.
48. Furuya M., Ishikura H., Ogawa Y., Kawarada Y. et al. Analyses of matrix metalloproteinases and their inhibitors in cyst fluid of serous ovarian tumors. *Pathobiology.* 2000; 68(6):239–244.
49. Huang L.W., Garrett A.P., Bell D.A., Welch W.R. et al. Differential expression of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 protein and mRNA in epithelial ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 2000; 77(3):369–376.
50. Davidson B., Goldberg I., Gotlieb W.H., Kopolovic J. et al. High levels of MMP-2, MMP-9, MT1-MMP and TIMP-2 mRNA correlate with poor survival in ovarian carcinoma. *Clin. Exp. Metastasis.* 1999; 17(10):799–808.
51. Davidson B., Goldberg I., Gotlieb W.H., Kopolovic J. et al. The prognostic value of metalloproteinases and angiogenic factors in ovarian carcinoma. *Mol. Cell Endocrinol.* 2002; 187(1–2):39–45.

52. Sillanpaa S., Anttila M., Voutilainen K., Ropponen K. et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2007; 104(2):296–303.
53. Ozalp S., Tanir H.M., Yalcin O.T., Kabukcuoglu S. et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase-B) expression in epithelial ovarian tumors. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2003; 24(5):417–420.
54. Demeter A., Sziller I., Csapo Z., Olah J. et al. Molecular prognostic markers in recurrent and in non-recurrent epithelial ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2005; 25(4):2885–2889.
55. Sillanpaa S., Anttila M., Suhonen K., Hamalainen K. et al. Prognostic significance of extracellular matrix metalloproteinase inducer and matrix metalloproteinase 2 in epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2007; 28(5):280–289.
56. Perigny M., Bairati I., Harvey I., Beauchemin M. et al. Role of immunohistochemical overexpression of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-11 in the prognosis of death by ovarian cancer. *Am. J. Clin. Pathol.* 2008; 129(2):226–231.
57. Wu X., Li H., Kang L., Li L. et al. Activated matrix metalloproteinase-2-a potential marker of prognosis for epithelial ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84(1):126–134.
58. Torng P.L., Mao T.L., Chan W.Y., Huang S.C., Lin C.T. Prognostic significance of stromal metalloproteinase-2 in ovarian adenocarcinoma and its relation to carcinoma progression. *Gynecol. Oncol.* 2004; 92(2):559–567.
59. Li L.N., Zhou X., Gu Y., Yan J. Prognostic value of MMP-9 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013; 14(7):4107–4113.
60. Desmeules P., Trudel D., Turcotte S., Sirois J. et al. Prognostic significance of TIMP-2, MMP-2, and MMP-9 on high-grade serous ovarian carcinoma using digital image analysis. *Hum. Pathol.* 2015; 46(5):739–745.
61. Liu C. Pathological and prognostic significance of matrix metalloproteinase-2 expression in ovarian cancer: a meta-analysis. *Clin. Exp. Med.* 2016; 16(3):375–382.
62. Jia H., Zhang Q., Liu F., Zhou D. Prognostic value of MMP-2 for patients with ovarian epithelial carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017; 295(3):689–696.
63. Vos M.C., van der Wurff A.A., Bulten J., Kruitwagen R. et al. Limited independent prognostic value of MMP-14 and MMP-2 expression in ovarian cancer. *Diagn. Pathol.* 2016; 11:34.
64. Wang F.Q., So J., Reierstad S., Fishman D.A. Matrilysin (MMP-7) promotes invasion of ovarian cancer cells by activation of progelatinase. *Int. J. Cancer.* 2005; 114(1):19–31.
65. Tanimoto H., Underwood L.J., Shigemasa K., Parmley T.H. et al. The matrix metalloprotease pump-1 (MMP-7, Matrilysin): A candidate marker/target for ovarian cancer detection and treatment. *Tumour Biol.* 1999; 20(2):88–98.
66. Shigemasa K., Tanimoto H., Sakata K., Nagai N. et al. Induction of matrix metalloprotease-7 is common in mucinous ovarian tumors including early stage disease. *Med. Oncol.* 2000; 17(1):52–58.
67. Sillanpaa S.M., Anttila M.A., Voutilainen K.A., Ropponen K.M. et al. Prognostic significance of matrix metalloproteinase-7 in epithelial ovarian cancer and its relation to beta-catenin expression. *Int. J. Cancer.* 2006; 119(8):1792–1799.
68. Brun J.L., Cortez A., Lesieur B., Uzan S. et al. Expression of MMP-2, -7, -9, MT1-MMP and TIMP-1 and -2 has no prognostic relevance in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Oncol. Rep.* 2012; 27(4):1049–1057.
69. Acar A., Onan A., Coskun U., Uner A. et al. Clinical significance of serum MMP-2 and MMP-7 in patients with ovarian cancer. *Med. Oncol.* 2008; 25(3):279–283.
70. Zohny S.F., Fayed S.T. Clinical utility of circulating matrix metalloproteinase-7 (MMP-7), CC chemokine ligand 18 (CCL18) and CC chemokine ligand 11 (CCL11) as markers for diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Med. Oncol.* 2009; 27(4):1246–1253.
71. Герштейн Е.С., Лёвкина Н.В., Кушлинский Д.Н., Терешкина И.В. и др. Клинические перспективы исследования матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов у больных раком яичников // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2011. — № 10. — С. 27–34.
72. Simmons A.R., Clarke C.H., Badgwell D.B., Lu Z. et al. Validation of a Biomarker Panel and Longitudinal Biomarker Performance for Early Detection of Ovarian Cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2016; 26(6):1070–1077.
73. Bedkowska G.E., Gacuta E., Zajkowska M., Glazewska E.K. et al. Plasma levels of MMP-7 and TIMP-1 in laboratory diagnostics and differentiation of selected histological types of epithelial ovarian cancers. *J. Ovarian Res.* 2017; 10(1):39.
74. Meinhold-Heerlein I., Bauerschlag D., Zhou Y., Sapinoso L.M. et al. An integrated clinical-genomics approach identifies a candidate multi-analyte blood test for serous ovarian carcinoma. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13(2 Pt 1):458–466.
75. Sodek K.L., Ringuette M.J., Brown T.J. MT1-MMP is the critical determinant of matrix degradation and invasion by ovarian cancer cells. *Br. J. Cancer.* 2007; 97(3):358–367.
76. Moss N.M., Barbolina M.V., Liu Y., Sun L. et al. Ovarian cancer cell detachment and multicellular aggregate formation are regulated by membrane type 1 matrix metalloproteinase: a potential role in I.p. metastatic dissemination. *Cancer Res.* 2009; 69(17):7121–7129.
77. Davidson B., Goldberg I., Berner A., Nesland J.M. et al. Expression of membrane-type 1, 2, and 3 matrix metalloproteinases messenger RNA in ovarian carcinoma cells in serous effusions. *Am. J. Clin. Pathol.* 2001; 115(4):517–524.

78. *Adley B.P., Gleason K.J., Yang X.J., Stack M.S.* Expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase (MMP-14) in epithelial ovarian cancer: high level expression in clear cell carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 2009; 112(2):319–324.
79. *Halon A., Nowak-Markwitz E., Donizy P., Matkowski R.* et al. Enhanced immunoreactivity of TIMP-2 in the stromal compartment of tumor as a marker of favorable prognosis in ovarian cancer patients. *J. Histochem. Cytochem.* 2012; 60(7):491–501.
80. *Furuya M.* Analysis of matrix metalloproteinases and related tissue inhibitors in cystic fluids of ovarian tumors. *Hokkaido Igaku Zasshi.* 1999; 74(2):145–155.
81. *Rauvala M., Puistola U., Turpeenniemi-Hujanen T.* Gelatinases and their tissue inhibitors in ovarian tumors; TIMP-1 is a predictive as well as a prognostic factor. *Gynecol. Oncol.* 2005; 99(3):656–663.
82. *Rauvala M., Turpeenniemi-Hujanen T., Puistola U.* The value of sequential serum measurements of gelatinases and tissue inhibitors during chemotherapy in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2006; 26(6C):4779–4784.
83. *Kim T.J., Rho S.B., Choi Y.L., Choi C.H.* et al. High expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in serous ovarian carcinomas and the role of this expression in ovarian tumorigenesis. *Hum. Pathol.* 2006; 37(7):906–913.
84. *Okamoto T., Niu R., Yamada S.* Increased expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-2 in clear cell carcinoma of the ovary. *Mol. Hum. Reprod.* 2003; 9(10):569–575.
85. *Hu X.X., Li L., Li D.R., Zhang W.* et al. Expression of matrix metalloproteinases-9,2,7, and tissue inhibitor of metalloproteinases-1,2,3 mRNA in ovarian tumors and their clinical significance. *Ai Zheng.* 2004; 23(10):1194–1198.

АВТОРЫ

Герштейн Елена Сергеевна, доктор биологических наук, профессор, лаборатория клинической биохимии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), e-mail: esgershtein@gmail.com

Gershtein Elena S., Dr.Sc.(Biol.), Professor, Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow), e-mail: esgershtein@gmail.com

Терешкина Ирина Владимировна, кандидат медицинских наук, гинеколог, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва), e-mail: biochimia@yandex.ru

Tereshkina Irina V., Ph.D. (Med.), gynecologist, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow), e-mail: biochimia@yandex.ru

Хуломханова Марина Муратовна, аспирант, кафедра онкологии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва), e-mail: biochimia@yandex.ru

Khulomkhanova Marina M., post-graduate student, Department of Oncology, A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow), e-mail: biochimia@yandex.ru

Кушлинский Дмитрий Николаевич, Ph.D. (Med.), кандидат медицинских наук, онкогинеколог, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва)

Kushlinsky Dmitry N., Ph.D. (Med.), oncogynecologist, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology name of academician V.I. Kulakov (Moscow)

Паяниди Юлия Геннадьевна, доктор медицинских наук, отделение гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)

Payanidi Yulia G., Dr.Sci. (Med.), Department of Gynecology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow)

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, отделение гинекологии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва)

Zordania Kirill I., Dr.Sci. (Med.), Professor, Department of Gynecology, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow)

Адамян Лейла Владимировна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва)

Adamyan Leyla V., Dr.Sci. (Med.), Professor, Academician of Russian Academy of Sciences, National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology name of academician V.I. Kulakov (Moscow)

Кушлинский Николай Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корр. РАН, руководитель лаборатории клинической биохимии, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина (Москва), e-mail: biochimia@yandex.ru

Kushlinskii Nikolay E., Dr.Sci. (Med.), Professor, Member-Correspondent of Russian Academy of Sciences, Head of Clinical Biochemistry Laboratory, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Moscow), e-mail: biochimia@yandex.ru