

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ. МАРКЕРЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

© Григорий Алексеевич Чиж

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет.
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Григорий Алексеевич Чиж — студент 5 курса, педиатрический факультет.
E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

РЕЗЮМЕ. На сегодняшний день достаточно подробно изучены молекулярные механизмы метастазирования злокачественных опухолей. По результатам многочисленных исследований доказано, что метастазирование обусловлено рядом последовательных вне- и внутриклеточных изменений в опухолевой ткани. Они выражаются в утрате контакта клетки с внеклеточным матриксом, что является результатом снижения экспрессии клетками Е-кадгерина. Достаточно часто этому сопутствует эпителиально-мезенхимальный переход, проявлением которого является повышенная экспрессия в опухолевой ткани трансформирующего фактора роста В (TGF-В), виментина, фибронектина. Изменение опухолевого микроокружения и метастазирование опухоли во многом обусловлено продукцией матриксных металлопротеиназ. Метастазирование опухоли невозможно без неопластического, одним из проявлений которого является высокая экспрессия в опухолевой ткани CD-31 и CD-34, свидетельствующая о высокой плотности сосудов. Обнаружение данных маркеров в биоптате опухолевой ткани свидетельствует об агрессивном течении опухолевого процесса и высоком риске метастазирования. Своевременная идентификация данных маркеров может способствовать выбору наиболее оптимального режима химиотерапевтического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метастазирование, прогнозирование новообразований, опухоль, маркеры опухолей.

MODERN POSSIBILITIES FOR FORECASTING THE METASTASIS OF MALIGNANT NON-FORMATIONS. METASTASING MARKERS

© Grigoriy A. Chizh

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 194100, Russia, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact Information: Grigoriy A. Chizh — 5th year student, pediatric faculty. E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

ABSTRACT. To date, the molecular mechanisms of malignant tumor metastasis have been studied in sufficient detail. According to the results of numerous studies, it has been shown that metastasis is due to a number of consecutive out — and intracellular changes in tumor tissue.

They are expressed in the loss of cell contact with the extracellular matrix, which is the result of a decrease in the expression of E — cadherin cells. Quite often, this is accompanied by an epithelial — mesenchymal transition, the manifestation of which is an increased expression in the tumor tissue of the transforming growth factor — B (TGF — B), vimentin, fibronectin. Changes in the tumor microenvironment and tumor metastasis are largely due to the production of matrix metalloproteinases. Tumor metastasis is impossible without neoangiogenesis, one of the manifestations of which is high expression in tumor tissue CD — 31 and CD — 34, indicating a high vascular density. The detection of these markers in the biopsy of tumor tissue indicates an aggressive course of the tumor process and a high risk of metastasis. Timely identification of these markers may help to choose the most optimal chemotherapeutic regimen for patients with malignant tumors.

KEY WORDS: metastasis, neoplasia prediction, tumor, tumor markers.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования различной локализации имеют высокий удельный вес в структуре смертности людей по всему миру. Во многом это связано со сложностью диагностики опухолевого процесса на ранних стадиях и отсутствием адекватных методов своевременной диагностики прогрессирования опухоли, крайним выражением которого является **метастазирование**.

Метастазирование опухоли существенно ухудшает прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями. Отдалённые метастазы нередко распознаются слишком поздно, на стадии функциональных нарушений, обусловленных инфильтративным ростом метастатического очага в своей локализации. Помимо этого, метастатические очаги могут претерпевать дальнейшую прогрессию и нарастание геномной нестабильности, что является основой приобретения такими метастатическими опухолями ещё более злокачественного фенотипа, чем у клеток исходного опухолевого очага.

Совокупность данных обстоятельств диктует необходимость поиска новых методов диагностики метастатического процесса и оценки риска метастазирования. Прогнозирование возможности метастазирования опухоли осуществимо на стадии изучения биологического препарата опухоли, полученного при биопсии. Существует ряд биомаркеров опухоли, экспрессия которых может свидетельствовать об её агрессивном течении — о тенденции к инвазии, ангиогенезу, и, в конечном счёте, к метастазированию. Выявление таких маркёров в каждом конкретном случае могло бы стать основанием для назначения соответствующих таргетных препаратов, например, моноклональных антител к рецепторам VEGF (Vascularendothelialgrowthfac

tor), таких как бевацизумаб, сунитиниб, сорафениб [20] и сделать терапию опухолевых заболеваний более обоснованной (в патогенетическом отношении).

В целом, поиск маркёров потенциального метастазирования приобретает актуальность в силу того, что на сегодняшний день чётких критериев, позволяющих распознать опухоли с высоким метастатическим потенциалом, нет. Их разработка и внедрение целиком и полностью будет зависеть от изучения маркёров метастазирования опухоли.

В данной работе освещены биологические аспекты использования иммуногистохимических маркёров в оценке возможности метастазирования опухоли: молекулярные основы процесса метастазирования, особенности и принципы интерпретации наличия тех или иных маркёров для конкретных видов опухолей.

МЕТАСТАЗИРОВАНИЕ. ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

Метастаз — окончательный продукт процесса возникновения опухоли, в котором разнообразные взаимодействия между опухолевыми клетками и их микроокружением приводят к изменениям, позволяющим этим клеткам превышать свое запрограммированное поведение [11]. Метастазирование является следствием опухолевой прогрессии, её крайним выражением, и имеет в своей основе нарастающие генетические изменения (геномная нестабильность) в опухолевых клетках. Под генетическими изменениями подразумеваются мутации в генах — супрессорах опухолевого роста или в онкогенах. Таких мутаций, которые приводят к опухолевой неоплазии и прогрессии, на настоящий момент описано достаточно для понимания происходящих при онкогенезе процессов. Такие мутации отражаются на взаимо-

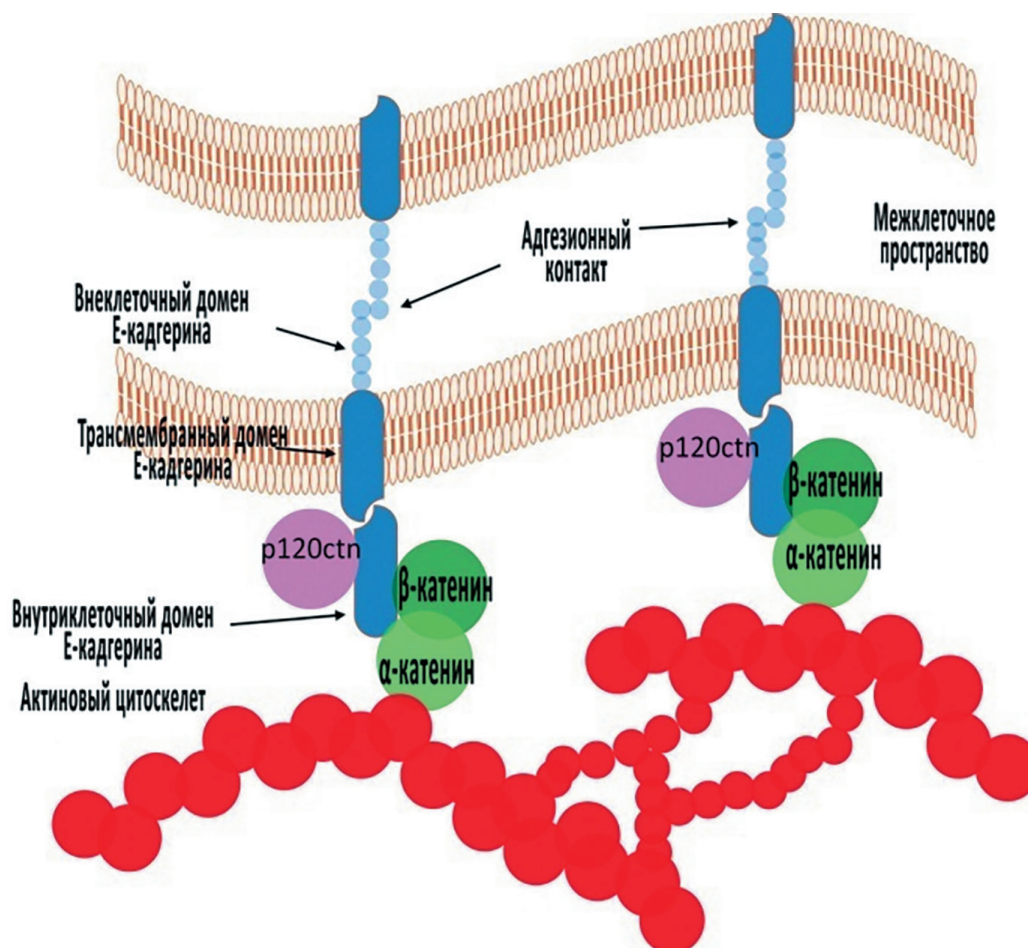


Схема 1. Е-кадгерин — посредник клеточной адгезии [2]

действию данных клеток с микроокружением, между собой и в целом определяют клиническое течение опухолевого заболевания, в том числе определяют возможность метастазирования. Это значит, что метастазирование требует для своего осуществления определённую частоту и специфику генетических изменений [12, 13], которые определяют поведение опухоли, в том числе взаимодействие с окружающими тканями.

Молекулярные аспекты нарушения взаимодействия опухоли и микроокружения как основа прогрессии опухоли с исходом в метастазирование

Изучение метастазирования и ключ к пониманию его природы лежит в рассмотрении молекулярных аспектов взаимодействия опухолевой ткани со своим микроокружением. Данное взаимодействие многогранно, и имеет ряд особенностей, которые составляют тканевую атипию опухолей и делает их непохожими на любую другую нормальную ткань. Общеизвестно, что для полноценного осу-

ществления физиологических функций тех или иных клеток, входящих в состав тканей, необходимо слаженное межклеточное взаимодействие, которое зачастую реализуется лиганд — рецепторным механизмом с последующим запуском внутриклеточных сигнальных путей [1]. Особенно это важно для регуляции клеточной пролиферации. Так, путём контакта соседних клеток друг с другом (например, в эпителии), с помощью так называемой межклеточной адгезии, осуществляется контактное торможение деления клеток [14]. Во многих первичных опухолях межклеточная адгезия, необходимая для контактного торможения, часто уменьшена из-за потери Е-кадгерина (прямого посредника взаимодействия клеток путём межклеточной адгезии) [11].

Эпителиальный кадгерин (Е – кадгерин, кодируемый CDH1) — трансмембранный гликопротеин, который экспрессируется в эпителиальных тканях и играет роль в Ca^{2+} -зависимой межклеточной адгезии. Данный глико-

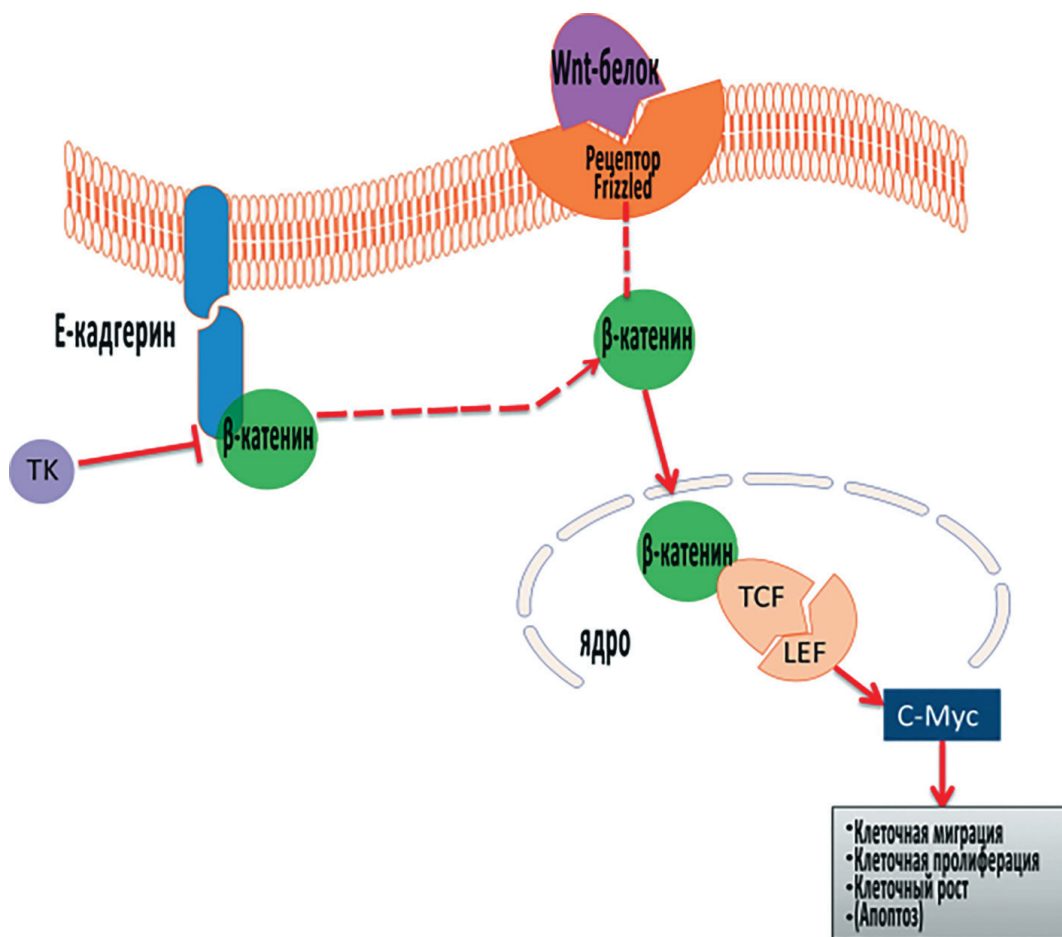


Схема 2. Участие В-катенина в реализации пролиферации клеток как ответа на Wnt-сигналинг

протеин назван Е-кадгерином Такеичи и коллегами в начале 1980-х годов [15, 16]. Его роль — обеспечение нормальной архитектуры тканей, в частности эпителиальных, путём осуществления межклеточной адгезии. Помимо этого, он выступает в роли гена-супрессора и мешает опухолевому росту и опухолевой прогрессии, по-видимому, путём стабилизации В-катенина — важного элемента **Wnt-пути**.

Прикрепление цитоплазматического домена Е-кадгерина к актиновому цитоскелету клетки осуществляется белком β-катенином через белки α-катенин и β-катенин.

Wnt-путь — это цепь сигнальных механизмов, которая состоит из взаимодействия лигандов Wnt с рецепторами, последующей инактивации киназы GSK3 (киназа синтазы гликогена 3) и активации транскрипции в ядре. Данный сигнальный путь участвует во многих процессах эмбрионального развития, определяя направления клеточной дифференцировки.

Этим процессом и определяется значение мутации в генах, кодирующих Е-кадгерин: кроме адгезионной функции, Е-кадгерин, препятствует чрезмерной активации Wnt-пути путём связывания В-катенина. В-катенин — это один из ключевых регуляторов Wnt-сигнального пути. При ответе на Wnt-сигналинг, В-катенин переносится из цитоплазмы в ядро. Здесь он активирует комплекс из Т-клеточного фактора и лимфоидного усиливающего фактора (T-cell factor/lymphoid enhancer factor complex), что приводит к транскрипции генов-мишеней. Сюда относится и важный онкоген с-MYC, который обеспечивает процессы клеточной миграции, пролиферации, клеточного роста [17].

Потеря Е-кадгерина приводит к усиленной сигнализации по Wnt-пути, что наряду с утратой способности клеток к межклеточной адгезии, становится основой приобретения опухоли таких свойств, как инвазивный рост и способность к метастазированию [2]. Именно с утратой Е-кадгерина начинается **эпите-**

лиально-мезенхимальный переход — приобретение эпителиальными клетками мезенхимального фенотипа и потеря связей с базальной мембраной. Потеря клетками связи с базальной мембраной способствует прорастанию опухоли за пределы своей первичной локализации — за пределы эпителиального клеточного пласта. И действительно, потеря или снижение уровня экспрессии Е-кадгерина приводит к увеличению инвазивности опухолевой ткани. Это было продемонстрировано в ряде исследований [18–23] для множества эпителиальных опухолей ещё в конце прошлого века.

МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ИХ РОЛЬ В ПРОГРЕССИИ ОПУХОЛИ

Любая опухоль является мощным индуктором образования различных матричных металлопротеиназ. Опухоль может синтезировать и секретировать их самостоятельно, а также побуждать к их секреции стромальные клетки [27]. Матричные металлопротеиназы — семейство, включающее более 20 секретируемых или связанных с поверхностью клеток цинк-зависимых эндопептидаз, способных приводить к деградации практически всех компонентов экстрацеллюлярного матрикса [28]. В настоящее время известно, что металлопротеиназы вовлечены во все этапы прогрессирования опухолевого процесса: первичный рост опухоли, ангиогенез, инвазия в окружающие ткани, интравасация, экстравазация в отдалённой локализации с последующей миграцией в ткани. Последний аспект влияния матричных металлопротеиназ на опухолевую прогрессию становится непосредственной основой для метастазирования. Ряд исследований [4, 29–32] показал, что наибольшее значение для опухолевой прогрессии различных опухолей с исходом в метастазирование имеют матричные металлопротеиназы 2 и 9 типа, точнее дисбаланс данных видов металлопротеиназ и их ингибиторов. Матричные металлопротеиназы имеют для опухоли и онкогенеза фундаментальное значение в силу сразу нескольких аспектов, обусловленных данным видом ферментов. Первый аспект заключается в утилизации опухолевыми клетками продуктов деградации экстрацеллюлярного матрикса с последующим использованием в различных метаболических путях, в особенности в аминокислотном обмене. Второй аспект заключается в ремоделировании ми-

кроокружения опухоли с созданием среды, оптимальной по своим физико-химическим параметрам для развития неопластических клеток и затрудняющей метаболическую и локомоторную активность клеток иммунной системы, а также изолирующей их от антигенных областей новообразования. Данный аспект позволяет опухоли снижать эффективность иммунного ответа и наряду с целым рядом других факторов, таких как дистанционное поражение эффекторов иммунитета, общем снижении экспрессии факторов, вызывающих эффективный иммунный ответ, позволяет опухоли избегать уничтожающего действия иммунной системы. Если говорить о конкретных изменениях микроокружения опухоли, то здесь нужно отметить такие компоненты, как изменение кислотности среды, снижение парциального содержания кислорода в интерстициальном матриксе, образование полимерной фибриновой сети, пронизывающей строму новообразования, феномен Крабтри и многое другое [5]. Все они будут препятствовать реализации эффективного иммунного ответа на опухоль и будут способствовать опухолевой прогрессии. Однако наиболее важным аспектом необходимости металлопротеиназ для опухолевой прогрессии является участие данных ферментов в ангиогенезе. Именно ангиогенез необходим для роста опухолевого узла, для возможности гематогенной диссеминации.

Ангиогенез. Огромное значение и необходимость инактивации Е-кадгерина, матричных металлопротеиназ для опухолевой прогрессии несомненно. Однако идентифицировано ещё множество генов, мутации в которых ответственны за прогрессирование и метастазирование опухоли. Для формирования отдалённых метастазов необходим доступ к сосудистому руслу, что обеспечивается белками, осуществляющими неоангиогенез. Наиболее сильным стимулятором опухолевого ангиогенеза является гипоксия, которую постоянно испытывают клетки растущего новообразования. Действие гипоксии на усиление ангиогенеза реализуется через HIF1 α (Hypoxia-inducible factor 1- α). Фактор транскрипции HIF-1 играет важную роль в клеточном ответе на системные уровни кислорода у млекопитающих [25]. HIF-1 индуцирует транскрипцию множества генов, включая VEGF, участвующий в процессах ангиогенеза и способствующий увеличению доставки кислорода в гипоксические области [24]. Неоангиогенез в случае с опухолевым ростом не является

физиологичным в силу отсутствия полноценной регуляции данного процесса, что приводит к образованию «незрелых» сосудов, с неправильной архитектурой. Это компенсируется их высокой плотностью, высокой проницаемостью сосудов, а для ряда опухолей (колоректальный рак, рак молочной железы) — сосудистой мимикрией, при которой часть стенки микроскопических сосудов представлена не эндотелиоцитами, а опухолевыми клетками. За счет такой мозаичности из опухоли массой примерно в 1 г за сутки в кровоток может попадать до миллиона опухолевых клеток. Повышенная проницаемость опухолевых сосудов, большая плотность микрососудов и сосудистая мимикрия, с одной стороны, позволяют опухоли получать достаточное количество питательных веществ, несмотря на незрелость сосудистой сети, а с другой — облегчают процессы метастазирования.

Ангиогенез является необходимым условием для приобретения опухолью инвазивности — для перехода опухоли от *cancer in situ* в опухоль, прорастающую окружающие ткани. Несмотря на то, что интенсивность ангиогенеза выше в опухолях, имеющих мутацию в гене, кодирующем P53, ангиогенез в настоящее время рассматривается исследователями как независимый прогностический маркер в оценке биологического поведения опухоли. Значение ангиогенеза как маркера можно охарактеризовать так: чем интенсивнее ангиогенез и чем выше плотность имеющихся в опухоли сосудов, тем хуже прогноз для пациента, поскольку указанные факторы имеют прямую корреляцию с риском гематогенной диссеминации [26].

Таким образом, процесс метастазирования осуществляется путём сложных межклеточных и молекулярных преобразований. Они осуществляются в результате мутаций в генах, кодирующих белки, необходимые для выживания клеток. Продукты этих генов можно обнаружить путём иммуногистохимических исследований препарата конкретной опухоли. В настоящее время также ведутся исследования по поиску более доступных маркеров метастазирования, которые можно было бы обнаружить у конкретных пациентов по аналогии с имеющимися на сегодняшний день онкомаркерами биологических жидкостей. Далее будет представлен обзор возможности использования различных белков и морфологических феноменов в качестве маркеров метастазирования.

Использование опухолевых антигенов и морфологических феноменов в качестве маркеров метастазирования. Ангиогенез

Кровеносные сосуды могут быть выявлены путём иммуногистохимического окрашивания, т.е. применения моноклональных антител к соответствующим компонентам сосудов. На сегодняшний день уже имеются маркеры к эндотелиальным клеткам [6].

CD34 — молекула адгезии, которая экспрессируется в клетках многих тканей, например пуповины, костного мозга, мезенхимальных стволовых предшественниках эндотелиальных клеток и в самих эндотелиальных клетках кровеносных, но не лимфатических сосудов [6, 33].

PECAM-1 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, молекула адгезии тромбоцит-эндотелиальных клеток), или **CD31**, — член семейства молекул адгезии поверхностных гликопротеинов, вовлеченный в межклеточные взаимодействия, процессы эмбриогенеза и развития тканей. Недавние исследования показали, что PECAM-1 вовлечен в опухолевый ангиогенез и может быть маркером этого процесса [6, 33]. Путём количественной оценки наличия данных маркеров в конкретной опухоли, в ней можно оценить плотность микрососудов.

Плотность микрососудов в опухоли, как отдельный прогностический маркер, имеет очень важную биологическую роль и связана с агрессивностью каждой конкретной опухоли по нескольким причинам. Как было сказано ранее, ангиогенез необходим для перехода от преинвазивной (карцинома *in situ*) к инвазивной стадии первичной опухоли. Однако примечательно, что в инвазивных опухолях, даже в одинаковых гистологических типах, ангиогенная активность опухоли различается, что показано на примере опухолей молочной железы. Это делает возможным разделить пациентов по степени ангиогенной активности опухоли. Важно и то, что как показали клинко-патологические исследования, плотность микрососудов в опухоли не связана с экспрессией некоторых других биологических маркеров, включая P53, C-erbB-2, EGFR, рецепторов гормонов. Это — биологическая основа независимой оценки ангиогенеза как прогностического маркера. И, наконец, высокая ангиогенная активность опухоли способствует развитию местных и отдаленных метастазов [6], что не вызывает никаких сомнений.

На сегодняшний день есть данные об удачных попытках применения использования плотности сосудов как маркера в прогностической оценке течения опухолевых заболеваний. Так, A. Guidi и соавт. [34] сравнивали плотность кровеносных сосудов внутри первичного опухолевого узла и метастатических очагов, а также оценивалась взаимосвязь плотности сосудов и выживаемости пациентов, получавших химиотерапию. Авторы отметили, что наличие увеличенной васкуляризации как в метастазах, так и в первичной опухоли, является прогностически неблагоприятным фактором [33].

Е-кадгерин, трансформирующие факторы роста и эпителиально-мезенхимальный переход.

Снижение уровня Е-кадгерина в эпителиальных тканях является свидетельством эпителиально-мезенхимального перехода. Однако уровень его снижения коррелирует с повышением экспрессии ряда факторов, опосредующих фенотипические проявления эпителиально-мезенхимальной трансформации ткани. Ряд исследований, в частности проведённых в ХМА ПО [7] на примере рака предстательной железы, показал, что в процесс формирования фенотипических проявлений эпителиально-мезенхимальной трансформации вовлечены такие факторы, как TGF-В и виментин. Харьковскими исследователями показано, что уровень TGF-В в значительно большей степени возрастал при раке предстательной железы, чем при её доброкачественной патологии [7].

Белки семейства TGF-В представляют собой гомодимеры с молекулярной массой 25 000. Они синтезируются в виде предшественников и секретируются как латентные комплексы, активирующиеся с помощью протеолиза. После активации они способны действовать на различные клетки, приводя к самым разным эффектам со стороны клеток. Белки семейства TGF-В выполняют ряд важных функций: в частности они выступают как факторы роста, как факторы, стимулирующие образование ряда белков внеклеточного матрикса, такие как коллаген 2 и 4 типов, фибронектин, виментин и т.д. [35]. По-видимому, белки данного семейства являются одними из ключевых для реализации эпителиально-мезенхимального перехода. Белки TGF-В, а также компоненты внеклеточного матрикса, такие как виментин, можно обнаружить иммуногистохимически с помощью моноклональных антител. Оценка выра-

женности экспрессии соответствующих антигенов в опухоли проводится путём использования полуколичественных шкал и оценкой количества экспрессирующих данные антигены клеток.

Таким образом, эпителиально-мезенхимальный переход выражается в снижении экспрессии эпителиальных маркеров клеточной адгезии (Е-кадгерина, клаудина-3, клаудина-4), повышении экспрессии мезенхимальных (N-кадгерина, клаудина-1), а также снижении экспрессии межклеточных филаментов эпителия — цитокератинов и повышении экспрессии виментина — межклеточного филамента, синтезируемого стромальными клетками. На сегодняшний день данные преобразования связывают с действием TGF-В. Возможно, что такого повышения экспрессии TGF-В следует ожидать во многих случаях возникновения злокачественных образований. Так, на примерах рака толстой кишки, молочной железы, предстательной железы показано, что потеря рецепторов TGF-β ассоциируется со снижением выживаемости пациентов [35], поскольку свидетельствует о выраженной опухолевой прогрессии в виде эпителиально-мезенхимального перехода.

МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ СЛОЖНОСТИ ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

На сегодняшний день накоплено множество данных о перспективах определения матриксных металлопротеиназ для диагностики целого ряда заболеваний, сопровождающихся патологическим ремоделированием тканей.

Ремоделирование тканей сопровождается такими физиологическими процессами, как эмбриогенез, морфогенез, инволюция тканей и прочее. Для всех этих процессов необходима деградация экстрацеллюлярного матрикса, которая невозможна без матриксных металлопротеиназ. Являясь ключевыми ферментами метаболизма компонентов соединительной ткани, металлопротеиназы участвуют в различных физиологических и патологических процессах, требующих пролиферации и миграции клеток и, следовательно, перестройки внеклеточного матрикса. Именно они осуществляют ремоделирование коллагеновых волокон, высвобождение из него растворимых факторов, а также преобразование многих нематриксных субстратов [8]. Значение матриксных металлопротеиназ для онкологии и их диагностическая

перспектива была показана в первой части работы. Оно заключается в участии металлопротеиназ во многих этапах прогрессирования опухолевого процесса. Однако есть целый ряд заболеваний, которые сопровождаются повышением уровня матриксных металлопротеиназ различных типов в крови и в тканях: это воспалительные заболевания различной локализации. Изучена роль матриксных металлопротеиназ 1, 8, 9 типов в патогенезе воспалительных заболеваний лёгких, в том числе при воспалении, сопровождающем обострение ХОБЛ [9]. Учитывая контингент пациентов с опухолями лёгких, а именно частое сочетание рака лёгких с хроническими неспецифическими воспалительными заболеваниями лёгких, интерпретация данных по определению матриксных металлопротеиназ как в сыворотке, так и в биоптате фрагментов лёгких, может быть затруднена. Есть данные о том, что матриксные металлопротеиназы усиленно экспрессируются при целом ряде патологических состояний: артрит, псориаз, атопический дерматит, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, инсульты, ишемические повреждения миокарда, пародонтиты, первичная открытоугольная глаукома, заболевания щитовидной железы и пр. [8]. Однако есть примеры успешного применения матриксных металлопротеиназ как компонента комплексной диагностики злокачественных новообразований и в качестве прогностических маркеров. Так, Е.С. Герштейн и Н.Е. Кушлинский [10] в 2013 году опубликовали результаты исследования, согласно которым достаточно перспективным для диагностики многих опухолевых заболеваний (за исключением рака молочной железы) является определение матриксной металлопротеиназы 7-го типа. Связано это с тем, что увеличение экспрессии ММП-7, которая помимо разрушения компонентов внеклеточного матрикса участвует также в процессинге некоторых биологически важных молекул клеточной поверхности и, в отличие от других ММП, синтезируется преимущественно опухолевыми клетками, следует признать наиболее универсальным изменением в системе металлопротеиназ-зависимого протеолиза, характерным для опухолей различного гистогенеза [10]. Повышенная экспрессия ММП-7 ассоциировалась с меньшей выживаемостью пациентов. Это было продемонстрировано Герштейном Е.С. и Кушлинским Н.Е. для рака толстой кишки и рака яичников.

Таким образом, можно сказать, что матриксные металлопротеиназы являются одними из наиболее перспективных маркеров риска прогрессии опухоли, в том числе метастазирования. Однако их определение на сегодняшний день ещё не является стандартизированным, что пока не позволяет их широко применять в клинической практике при ведении пациентов с онкологическими заболеваниями в виду необходимости проведения дифференциальной диагностики онкологических заболеваний с целым рядом патологических состояний, упомянутых выше. Однако при достоверно верифицированном опухолевом заболевании определение матриксных металлопротеиназ в сыворотке крови может оказаться весьма полезным, что было продемонстрировано в исследовании Е.С. Герштейна и Н.Е. Кушлинского [10], наряду со стандартным определением опухолевых маркеров, для оценки степени прогрессирования опухоли. Помимо всего прочего, широко обсуждается возможность использования матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов как терапевтических мишеней. Этот аспект их изучения обусловлен важной ролью матриксных металлопротеиназ в опухолевой прогрессии.

ВЫВОДЫ

Подводя итоги, можно сказать, что на сегодняшний день имеются возможности оценки риска метастазирования опухолей в каждом конкретном случае. Такая оценка осуществима как при изучении биоптата конкретной опухоли, так и путём проведения рутинных лабораторных методов. В арсенале для диагностики имеется достаточное число моноклональных антител к различным антигенам, будь то Е-кадгерин, маркеры эпителиально-мезенхимального перехода (TGF- β , виментин, фибронектин и пр.) маркеры ангиогенеза (CD-31, CD-34), или матриксные металлопротеиназы различных типов, определение которых может дать информацию о тенденциях биологического поведения опухоли и косвенно — о риске прогрессирования опухоли с исходом в метастазирование.

Данная оценка возможна путём изучения морфологических феноменов в каждой конкретной опухоли: плотность микрососудов опухоли, выраженность проявлений эпителиально-мезенхимального перехода, динамика содержания матриксных металлопротеиназ

в тканях, окружающих опухоль, в самих опухолевых клетках и в сыворотке крови. Однако все эти критерии оценки поведения опухоли нуждаются в стандартизации, которая позволит однозначно интерпретировать поведение опухоли в каждом конкретном случае.

Всё это необходимо для определения наиболее оптимальной лечебной тактики, которая может быть направлена на угнетение неоангиогенеза, на ремоделирование экстрацеллюлярного матрикса и в целом для определения режимов проведения химиотерапии. Стандартизируя критерии оценки опухолевого процесса, мы можем оптимизировать имеющиеся методы терапии опухолевых заболеваний. Это позволит выйти на новый уровень в лечении данных заболеваний и снизить их летальность.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинград. 2015.
2. Фармакогенетика и фармакогеномика. 2017; № 2.
3. Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. Патологическая биохимия. 2015.
4. Делекторская В.В., Перевощиков А.Г., Головков Д.А., Кушлинский Н.Е. Прогностическая значимость экспрессии матриксных металлопротеиназ в аденокарциномах толстой кишки и их метастазах. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007; 143(4): 434–438.
5. Чурилов Л.П., Васильев А.Г. Патопфизиология иммунной системы. 2014: 443–445.
6. Нефедова Н.А., Харлова О.А. и соавт. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. 2016.
7. Яковцова И.И., Ткаченко П.В., Ивахно И.В., Долгая О.В. Экспрессия виментина, Е-кадгерина и TGF-В эпителием при доброкачественной патологии и раке предстательной железы, как маркеры эпителиально-мезенхимальной трансформации и критерии прогноза заболевания. 2017.
8. Маркелова Е.В., Здор В.В., Романчук А.Л., Бирко О.Н., Матриксные металлопротеиназы, их взаимосвязь с системой цитокинов, диагностический и прогностический потенциал, 2016 16. Immunopathology, Allergology, Infectology 2016 №2.
9. Невзорова В.А., Тилик Т.В., Гирифанов Е.А., Панченко Е.А., Вахрушева С.Е., Тилик В.В. Роль матриксных металлопротеиназ в формировании морфофункционального дисбаланса воздухоносных путей при хронической обструктивной болезни легких. Тихоокеанский медицинский журнал. 2011; 2: 9–13.
10. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, М.; 2013.
11. Alexandros Charalabopoulos. The role of E-cadherin/catenin complex in laryngeal cancer Article in Experimental oncology. 2005.
12. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. Nat Rev Cancer. 2002; 2: 563–572.
13. Luzzi K.J., MacDonald IC, Schmidt E.E. et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. Am J Pathol 1998; 153: 865–873.
14. Zilbernagl S., Lang F. Clinical pathophysiology, atlas. 2014: 4–5.
15. Ogou S.I., Yoshida-Noro C., Takeichi M. Calcium-dependent cell-cell adhesion molecules common to hepatocytes and teratocarcinoma stem cells. J Cell Biol. 1983; 97: 944–8.
16. Yoshida-Noro C., Suzuki N., Takeichi M. Molecular nature of the calcium-dependent cell-cell adhesion system in mouse teratocarcinoma and embryonic cells studied with a monoclonal antibody. Dev Biol. 1984; 101: 19–27.
17. Gumbiner B.M. Signal transduction of beta-catenin. Curr Opin Cell Biol 1995; 7: 634–40.
18. Zhai B., Yan H.X., Liu S.Q. et al. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. World J Gastroenterol. 2008; 14: 5665–73.
19. Shirahama S., Furukawa F., Wakita H. et al. E- and P-cadherin expression in tumor tissues and soluble E-cadherin levels in sera of patients with skin cancer. J Dermatol Sci 1996; 13: 30–6.
20. Field J.K. Oncogenes and tumour-suppressor genes in squamous cell carcinoma of the head and neck. Eur J Cancer B Oral Oncol. 1992; 28B: 67–76.
21. Ling C., Raasch J.L., Welham N.V. E-cadherin and transglutaminase-1 epithelial barrier restoration precedes type IV collagen basement membrane reconstruction following vocal fold mucosal injury. Cells Tissues Organs 2011; 193: 158–69.
22. Molina-Ortiz I., Bartolome R.A., Hernandez-Varas P. et al. Overexpression of E-cadherin on melanoma cells inhibits chemokine-promoted invasion involving p190RhoGAP/p120ctn-dependent inactivation of RhoA. J Biol Chem. 2009; 284: 15147–57.
23. Dutrillaux B., Gerbault-Seureau M., Zafrani B. Characterization of chromosomal anomalies in human breast cancer. A comparison of 30 paradiplod cases with few chromosome changes. Cancer Genet Cytogenet. 1990; 49: 203–17.
24. Semenza G.L. (Oct. 2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. Nature Reviews. Cancer 3 (10): 721–32. DOI:10.1038/nrc1187. PMID13130303.
25. Wenger R.H., Kvietikova I., Rolfs A., Gassmann M., Marti H.H. (Feb 1997). Hypoxia-inducible factor-1

- alpha is regulated at the post-mRNA level. *Kidney International* 51 (2): 560–563. DOI:10.1038/ki.1997.79. PMID9027739. 26–28. http://medbiol.ru/medbiol/canc_2010/000f3178.htm#00080f80.htm
26. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M., Chester K. Блокада ангиогенеза с помощью бевацизумаба и хирургическое лечение колоректального рака. *Современная онкология*. 2007.
 27. Polette M., Nawrocki B., Gilles C. *Virchows. Arch.* 1996; 428: 29–35.
 28. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci.* 2006; 11:1696–1701.
 29. Hong S.W., Kang Y.K., Lee B., Lee W.Y., Jang Y.G., Paik I. W., Lee H. Matrix metalloproteinase-2 and -7 expression in colorectal cancer. *J Korean Soc Colo-proctol.* 2011; 27(3): 133–139.
 30. Hurst N.G., Stocken D.D., Wilson S., Keh C., Wakeham M.J., Ismail T. Elevated serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) concentration predicts the presence of colorectal neoplasia in symptomatic patients. *Br J Cancer.* 2007; 97(7): 971–977.
 31. Islekel H., Oktay G., Terzi C., Canda A.E., Fuzun M., Kupelioglu A. Matrix metalloproteinase-9,-3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables. *Cell Biochem Funct.* 2007; 25(4): 433–441.
 32. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(3): 161–174.
 33. Cao G., O'Brien C. D., Zhou Z. et al. Involvement of human PECAM-1 in angiogenesis and in vitro endothelial cell migration. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 282: 1181–1190. DOI:10.1152/ajpcell.00524.2001.
 34. Guidi A.J., Berry D.A., Broadwater G. et al. Association of angiogenesis in lymph node metastases with outcome of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 486–492.
 35. Zhang Q., Helfand B.T., Jang T.L. et al. Nuclear factor-kappaB-mediated transforming growth factor-beta-induced expression of vimentin is an independent predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 3557–567.
- znachimost' ehkspressii matriksnyh metalloproteinaz v adenokarcinomah tolstoj kishki i ih metastazah. [The prognostic significance of the expression of matrix metalloproteinases in colon adenocarcinomas and their metastases]. *Byulleten' ehkspperimental'noj biologii i mediciny.* 2007; 143(4): 434–438 (in Russian).
5. CHurilov L.P., Vasil'ev A.G. Patofiziologiya immunnoj sistemy. [Pathophysiology of the immune system]. 2014: 443–445 (in Russian).
 6. Nefedova N.A., Harlova O.A. i soavt. Markery angiogeneza pri opuholevom roste. [Markers of angiogenesis in tumor growth]. 2016. (in Russian).
 7. YAkovcova I.I., Tkachenko P.V., Ivahno I.V., Dolgaya O.V. EHkspressiya vimentina, E-kadgerina i TGF-B ehpiteliem pri dobrokachestvennoj patologii i rake predstatel'noj zhelezy, kak markyory ehpitelial'no-mekhenhimal'noj transforamacii i kriterii prognoza zabolevaniya. [Vimentin, E-cadherin Expression, and TGF-B Epithelium in Benign Pathology and Prostate Cancer as Epithelial Markers — Mechanical Transformation and Disease Prediction Criteria]. 2017 (in Russian).
 8. Markelova E.V., Zdor V.V., Romanchuk A.L., Birko O.N., Matriksnye metalloproteinazy ih vzaimosvyaz' s sistemoy citokinov, diagnosticheskij i prognosticheskij potencial. [Matrix metalloproteinases and their relationship with the cytokine system, diagnostic and prognostic potential]. 2016 16. Immunopathology, Allergology, Infectology 2016 №2 (in Russian).
 9. Nevzorova V.A., Tilik T.V., Gilifanov E.A., Panchenko E.A., Vahrusheva S.E., Tilik V.V. Rol' matriksnyh metalloproteinaz v formirovanii morfofunkcional'nogo disbalansa vozduhonosnyh putej pri hronicheskoj obstruktivnoj bolezni legkih. [The role of matrix metalloproteinases in the formation of morphofunctional imbalance of the airways in chronic obstructive pulmonary disease]. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal.* 2011; 2: 9–13 (in Russian).
 10. Gershtejn E.S., Kushlinskij N.E. Klinicheskie perspektivy issledovaniya associirovannyh s opuhol'yu proteaz i ih tkanevyh ingibitorov u onkologicheskikh bol'nyh. [Clinical perspectives of research of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors in cancer patients]. *Rossijskij onkologicheskij nauchnyj centr.* N.N. Blohina RAMN, M.; 2013 (in Russian).
 11. Alexandros Charalabopoulos. The role of E-cadherin/catenin complex in laryngeal cancer Article in *Experimental oncology*. 2005.
 12. Chambers A.F., Groom A.C., MacDonald IC. Dissemination and growth of cancer cells in metastatic sites. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2: 563–572.
 13. Luzzi K.J., MacDonald IC, Schmidt E.E. et al. Multistep nature of metastatic inefficiency: dormancy of solitary cells after successful extravasation and limited survival of early micrometastases. *Am J Pathol* 1998; 153: 865–873.

REFERENCES

1. Nel'son D., Koks M. Osnovy biohimii Lenindzhera. [Basics of Leninger's biochemistry]. 2015 (in Russian).
2. Farmakogenetika i farmakogenomika. [Pharmacogenetics and pharmacogenomics]. 2017; № 2 (in Russian).
3. Taganovich A.D., Oleckij E.H. I., Kotovich I.L. Patologicheskaya biohimiya. [Pathological biochemistry]. 2015 (in Russian).
4. Delektorskaya V.V., Perevoshchikov A.G., Golovkov D.A., Kushlinskij N.E. Prognosticheskaya

14. Zilbernal S., Lang F. Clinical patophysiology, atlas. 2014: 4–5.
15. Ogou S.I., Yoshida-Noro C., Takeichi M. Calcium-dependent cell-cell adhesion molecules common to hepatocytes and teratocarcinoma stem cells. *J Cell Biol.* 1983; 97: 944–8.
16. Yoshida-Noro C., Suzuki N., Takeichi M. Molecular nature of the calcium-dependent cell-cell adhesion system in mouse teratocarcinoma and embryonic cells studied with a monoclonal antibody. *Dev Biol.* 1984; 101: 19–27.
17. Gumbiner B.M. Signal transduction of beta-catenin. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7: 634–40.
18. Zhai B., Yan H.X., Liu S.Q. et al. Reduced expression of E-cadherin/catenin complex in hepatocellular carcinomas. *World J Gastroenterol.* 2008; 14: 5665–5673.
19. Shirahama S., Furukawa F., Wakita H. et al. E- and P-cadherin expression in tumor tissues and soluble E-cadherin levels in sera of patients with skin cancer. *J Dermatol Sci* 1996; 13: 30–6.
20. Field J.K. Oncogenes and tumour-suppressor genes in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1992; 28B: 67–76.
21. Ling C., Raasch J.L., Welham N.V. E-cadherin and transglutaminase-1 epithelial barrier restoration precedes type IV collagen basement membrane reconstruction following vocal fold mucosal injury. *Cells Tissues Organs* 2011; 193: 158–69.
22. Molina-Ortiz I., Bartolome R.A., Hernandez-Varas P. et al. Overexpression of E-cadherin on melanoma cells inhibits chemokine-promoted invasion involving p190RhoGAP/p120ctn-dependent inactivation of RhoA. *J Biol Chem.* 2009; 284: 15147–57.
23. Dutrillaux B., Gerbault-Seureau M., Zafrani B. Characterization of chromosomal anomalies in human breast cancer. A comparison of 30 paradiplod cases with few chromosome changes. *Cancer Genet Cytogenet.* 1990; 49: 203–17.
24. Semenza G.L. (Oct. 2003). Targeting HIF-1 for cancer therapy. *Nature Reviews. Cancer* 3 (10): 721–32. DOI:10.1038/nrc1187. PMID13130303.
25. Wenger R.H., Kvietikova I., Rolfs A., Gassmann M., Marti H.H. (Feb 1997). Hypoxia-inducible factor-1 alpha is regulated at the post-mRNA level. *Kidney International* 51 (2): 560–563. DOI:10.1038/ki.1997.79. PMID9027739.
26. Thornton A.D., Ravn P., Winslet M., Chester K. Блокада ангиогенеза с помощью бевацизумаба и хирургическое лечение колоректального рака. *Современная онкология.* 2007.
27. Polette M., Nawrocki B., Gilles C. Virchows. *Arch.* 1996; 428: 29–35.
28. Malemud C.J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview. *Front Biosci.* 2006; 11:1696–1701.
29. Hong S.W., Kang Y.K., Lee B., Lee W.Y., Jang Y.G., Paik I. W., Lee. H. Matrix metalloproteinase-2 and -7 expression in colorectal cancer. *J Korean Soc Coloproctol.* 2011; 27(3): 133–139.
30. Hurst N.G., Stocken D.D., Wilson S., Keh C., Wakeham M.J., Ismail T. Elevated serum matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) concentration predicts the presence of colorectal neoplasia in symptomatic patients. *Br J Cancer.* 2007; 97(7): 971–977.
31. Islekel H., Oktay G., Terzi C., Canda A.E., Fuzun M., Kupelioglu A. Matrix metalloproteinase-9,-3 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in colorectal cancer: relationship to clinicopathological variables. *Cell Biochem Funct.* 2007; 25(4): 433–441.
32. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(3): 161–174.
33. Cao G., O'Brien C. D., Zhou Z. et al. Involvement of human PECAM-1 in angiogenesis and in vitro endothelial cell migration. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2002; 282: 1181–1190. DOI:10.1152/ajpcell.00524.2001.
34. Guidi A.J., Berry D.A., Broadwater G. et al. Association of angiogenesis in lymph node metastases with outcome of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92: 486–492.
35. Zhang Q., Helfand B.T., Jang T.L. et al. Nuclear factor-kappaB-mediated transforming growth factor-beta-induced expression of vimentin is an independent predictor of biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 3557–567.