

## Особенности тканевой экспрессии ферментов протеолиза внеклеточного матрикса и их ингибиторов у больных раком мочевого пузыря

А.Н. Шевченко<sup>1</sup>, О.И. Кит<sup>1</sup>, Е.Ф. Комарова<sup>1</sup>, Е.А. Никиpelova<sup>1</sup>, А.А. Демидова<sup>1</sup>,  
Д.И. Пакус<sup>2</sup>, В.А. Сергань<sup>3</sup>, Е.В. Филатова<sup>1</sup>, И.А. Хомутенко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России;  
Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63;

<sup>2</sup>МБУЗ Клинический центр «Здоровье»; Россия, 344011 Ростов-на-Дону, Доломановский переулок, 70/3;

<sup>3</sup>AMEOS Seepark Hospital Geestland Clinic for Urology and Pediatric Urology; Germany, Geestland

Контакты: Елена Валерьевна Филатова lenafeel@mail.ru

**Цель работы** – определение уровня и интенсивности экспрессии матриксной металлопротеиназы 2 (ММП-2), ММП-9, ММП-14 и тканевого ингибитора металлопротеиназы 1 (ТИМ-1) и ТИМ-2 в ткани опухоли и окружающих тканях в зависимости от характеристик основного заболевания у 73 больных поверхностным раком мочевого пузыря (РМП) стадий TaN0M0 и T1N0M0.

**Результаты.** Обнаружено, что у пациентов с поверхностным РМП исходно наблюдалось повышение числа опухолевых клеток, экспрессирующих как ММП-2, ММП-9 и ММП-14, так и их ТИМ, по сравнению с гистологически неизмененной тканью и тканью, граничащей с опухолью. Среди изучаемых ММП число опухолевых клеток, экспрессирующих ММП-9, было наибольшим. Тканевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 в опухолевых клетках у больных РМП была выше по сравнению с неизмененной тканью и в биоптате на границе с опухолью. Соотношение выраженности экспрессии ММП и ТИМ было неодинаковым, и протеолитический потенциал ММП был выше, чем ТИМ.

**Заключение.** Показано, что при поверхностном РМП стадия первичного РМП (от Ta к T1), степень дифференцировки опухоли (от G<sub>1</sub> к G<sub>2</sub>), прогноз прогрессирования заболевания (от благоприятного к промежуточному) сказываются на усиении экспрессии ММП-9 и ТИМ-1 в опухолевой ткани.

**Ключевые слова:** металлопротеиназа 2, 9, 14, тканевый ингибитор металлопротеиназы 1, 2, поверхностный рак мочевого пузыря, тканевая экспрессия

DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-96-103

Characteristics of tissue expression of extracellular matrix proteolytic enzymes and their inhibitors in patients with bladder cancer

A.N. Shevchenko<sup>1</sup>, O.I. Kit<sup>1</sup>, E.F. Komarova<sup>1</sup>, E.A. Nikipelova<sup>1</sup>, A.A. Demidova<sup>1</sup>,  
D.I. Pakus<sup>2</sup>, V.A. Sergan<sup>3</sup>, E.V. Filatova<sup>1</sup>, I.A. Khomutenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov Research Institute of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Liniya St., Rostov-on-Don 344037, Russia;

<sup>2</sup>Clinical and Diagnostics Center “Health”; 70/3 Dolomanovskiy Pereulok, Rostov-on-Don 344011, Russia;

<sup>3</sup>AMEOS Seepark Hospital Geestland Clinic for Urology and Pediatric Urology; Germany, Geestland

**Objectives.** Levels and expression of matrix metalloproteinases 2 (MMP-2), MMP-9, MMP-14 and tissue inhibitor of metalloproteinases 1 (TIMP-1), TIMP-2 were studied by immunohistochemistry in tumor and surrounding tissues in 73 patients with superficial bladder cancer (BC) TaN0M0 and T1N0M0 depending on the disease characteristics.

**Results.** The study showed the initial increase in the number of tumor cells expressing MMP-2, MMP-9 and MMP-14 and their tissue inhibitors, compared to histologically unchanged tissues and tumor-adjacent tissues. The number of MMP-9 producing tumor cells was maximal. Tissue expression of TIMP-1 and TIMP-2 in tumor cells in superficial BC patients was higher than in unchanged tissues and in tumor-adjacent tissues. The ratio of MMP and TIMP expression differed, and the proteolytic potential of MMP was higher than that of TIMP.

**Conclusion.** The study demonstrated the influence of the primary bladder cancer stage (from Ta to T1), tumor differentiation grade (from G<sub>1</sub> to G<sub>2</sub>) and prognosis of the disease course (from favorable to intermediate) on the enhancing expression of MMP-9 and TIMP-1 in tumor tissues in superficial BC.

**Key words:** metalloproteinase 2, 9, 14, tissue inhibitor of metalloproteinase 1, 2, superficial bladder cancer, tissue expression

### Введение

В процессах инвазии злокачественных новообразований значимую роль отводят протеолитическим

ферментам, и в частности матриксным металлопротеиназам (ММП) [1, 2]. При этом активность эндогенных ферментов в основном определяют в биологиче-

ских жидкостях, что удобно для проведения как скрининга, так и диагностики рака. С патогенетической стороны она проигрывает определению активности ММП в тканях [3–5].

При раке мочевого пузыря (РМП) высокая экспрессия протеиназ и их корреляция с морфологией новообразования, а также клиникой течения заболевания могут служить перспективной характеристикой потенциала к прогрессии опухоли. Л.Э. Завалишина и соавт. отметили выраженное превышение экспрессии ММП-2 и ММП-9 с понижением уровня их ингибиторов в низкодифференцированных карциномах с сосудистой инвазией, а также с метастазами в лимфатические узлы [6]. У больных РМП факт повышенной экспрессии ММП, сопровождаемой понижением экспрессии их ингибиторов, в опухолевых клетках был установлен в зонах инвазивного роста опухоли [7]. Некоторые авторы предлагают оценивать экспрессии ММП-2, ММП-14 и ТИМ-2 для прогноза выживаемости в случае инвазивного РМП [8, 9]. S.T. Reis и соавт. выявили гиперэкспрессию ММП-9 у 59 % и сниженную экспрессию ММП-14 у большинства пациентов с РМП после трансуретральной резекции [10]. Причем более высокая экспрессия ММП-9 отмечена при опухолях с высокой злокачественностью, в инвазивных раках (pT1–2) по сравнению с поверхностными (pTa).

**Цель работы** – определение экспрессии металло-протеиназ и их тканевых ингибиторов в опухоли поверхностного РМП и окружающих тканях в зависимости от клинико-морфологических показателей.

#### Материалы и методы

В исследование были включены данные 73 больных поверхностным РМП стадий TaN0M0 и T1N0M0. Средний возраст пациентов составил  $62,4 \pm 3,4$  года.

Диагностика рака основывалась на результатах гистологического исследования в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии. Проведение данной работы было одобрено этическим комитетом РНИОИ. В каждом конкретном случае было получено добровольное информированное согласие больных на использование материалов для проведения научных исследований.

Изучали образцы ткани опухолей мочевого пузыря, взятые во время оперативного вмешательства в объеме трансуретральной резекции с последующей стандартной внутрипузырной химиотерапией, а также образцы тканей на границе от видимого края (на границе) новообразования и гистологически неизмененные образцы тканей, взятые из удаленных от видимого края опухоли участков. Исследуемые ткани были заморожены для дальнейшего хранения при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ .

Образцы тканей для иммуногистохимического исследования готовили по стандартной методике. Интенсивность тканевой экспрессии ММП-2, ММП-9 и ММП-14, ТИМ-1 и ТИМ-2 у больных РМП была оценена полуколичественно с помощью ранговых показателей, отражающих число клеток, экспрессирующих изучаемые белки по 6-балльной системе: 2 балла –  $<20\%$  окрашенных клеток, 4 балла –  $20\text{--}40\%$  окрашенных клеток, 6 баллов –  $>40\%$  окрашенных клеток [11]. Интенсивность реакций оценивали полу-количественным способом по шкале от 0 до 3 баллов с использованием анализатора изображения Leica Q550 с учетом выраженности реакции: 0 – отсутствие реакции, 1 – слабая реакция, 2 – умеренная реакция, 3 – сильная реакция [12].

Числовые и амплитудные полуколичественные параметры экспрессии рассматривали в сопряжении с основными характеристиками РМП.

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При этом использовали методы частотного анализа, описательной статистики, оценивали различие средних величин количественных параметров по параметрическим и непараметрическим критериям согласно распределению путем попарного сравнения, различие долей с применением  $\chi^2$ -критерия Пирсона с поправкой на непрерывность Мантея–Хензеля, применяли метод построения таблиц сопряженности с расчетом относительных параметров ассоциации признаков, включающих коэффициент контингенции. Последний служил для оценки тесноты сопряжения 2 качественных признаков.

#### Результаты и обсуждение

У больных поверхностным РМП исходно наблюдалось повышение числа опухолевых клеток, экспрессирующих как ММП-2, ММП-9 и ММП-14, так и тканевые ингибиторы металлопротеиназ по сравнению с гистологически неизмененной тканью и тканью, граничащей с опухолью (табл. 1).

Среди изучаемых ММП число опухолевых клеток, экспрессирующих ММП-9 по сравнению с ММП-2 и ММП-14, было наибольшим. Так, число опухолевых клеток с экспрессией ММП-9  $>40\%$  наблюдалось в 88 % ( $n = 64$ ), ММП-2 – в 70 % ( $n = 51$ ) и ММП-14 – в 63 % ( $n = 46$ ) случаев. Таким образом, оверэкспрессия в опухолевой ткани РМП была характерна в большей мере для ММП-9. В гистологически неизмененной ткани и на границе с опухолевыми узлами число клеток с экспрессией ММП преимущественно было  $<20\%$ . Характеристики экспрессии ММП клетками в области неизмененной ткани мочевого пузыря и на границе с опухолью различались только для ММП-9 ( $p = 0,05$ ). Так, средний балл экспрессии

**Таблица 1.** Количество клеток с экспрессией MMP и TIM в OT и окружающих тканях больных поверхностным раком мочевого пузыря  
Table 1. Number of cells with MMP and TIM expression in TT and surrounding tissues in patients with superficial bladder cancer

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	<20 % (2 балла) <20 % (2 points)	20–40 % (4 балла) 20–40 % (4 points)	>40 % (6 баллов) >40 % (6 points)	Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	p
<b>MMP-2 MMP-2</b>					
OT TT	7 (10 %)	15 (20 %)	51 (70 %)	5,2 ± 0,7	<0,001* <0,001**
HT NT	69 (95 %)	3 (4 %)	1 (1 %)	2,1 ± 0,3	
На границе с OT On the border with TT	67 (92 %)	4 (5 %)	2 (3 %)	2,2 ± 0,2	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 154,9; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,64 $\chi^2 = 154,9; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,64				
<b>MMP-9 MMP-9</b>					
OT TT	4 (5 %)	5 (7 %)	64 (88 %)	5,6 ± 0,6	<0,001* <0,001**
HT NT	64 (87 %)	7 (10 %)	2 (3 %)	2,3 ± 0,4	
На границе с OT On the border with TT	53 (73 %)	12 (16 %)	8 (11 %)	2,8 ± 0,2	0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 148,6; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,64 $\chi^2 = 148,6; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,64				
<b>MMP-14 MMP-14</b>					
OT TT	9 (12 %)	18 (25 %)	46 (63 %)	5,0 ± 0,5	0,001* <0,001**
HT NT	70 (96 %)	2 (3 %)	1 (1 %)	2,1 ± 0,2	
На границе с OT On the border with TT	65 (89 %)	6 (8 %)	2 (3 %)	2,3 ± 0,1	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 144,6; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,63 $\chi^2 = 144,6; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,63				
<b>TIMP-1 TIMP-1</b>					
OT TT	29 (40 %)	36 (49 %)	8 (11 %)	3,4 ± 0,5	<0,001* <0,001**
HT NT	67 (92 %)	4 (5 %)	2 (3 %)	2,2 ± 0,3	
На границе с OT On the border with TT	55 (75 %)	12 (15 %)	7 (10 %)	2,7 ± 0,2	0,02*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 50,8; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,43 $\chi^2 = 50,8; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,43				
<b>TIMP-2 TIMP-2</b>					
OT TT	39 (53 %)	29 (40 %)	5 (7 %)	3,1 ± 0,4	<0,001* <0,001**

Окончание табл. 1  
End of table 1

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	<20 % (2 балла) <20 % (2 points)	20–40 % (4 балла) 20–40 % (4 points)	>40 % (6 баллов) >40 % (6 points)	Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	<i>p</i>
HT NT	70 (96 %)	3 (4 %)	—	2,1 ± 0,1	
На границе с OT On the border with TT	62 (85 %)	7 (10 %)	4 (5 %)	2,1 ± 0,2	>0,05*
Характеристика Characteristic		$\chi^2 = 43,9; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,41 $\chi^2 = 43,9; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,41			

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3 и 4: ММП – матриксная металлопротеиназа; ТИМ – тканевый ингибитор металлопротеиназ; OT – опухолевая ткань; HT – гистологически неизмененная ткань.

Note. Here and in Tables 2, 3, and 4: MMP – matrix metalloproteinase; TIMP – tissue inhibitor of metalloproteinase; TT – tumor tissue; NT – histologically normal tissue.

\*Доверительная вероятность различия с HT.

\*Confidence probability for difference from NT.

\*\*Доверительная вероятность различия с тканью, граничащей с OT.

\*\*Confidence probability for difference from the tissue bordering TT.

ММП-9 в гистологически неизмененной ткани составил  $2,3 \pm 0,4$ , а на границе с опухолью имел более высокое значение –  $2,8 \pm 0,2$ .

Тканевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 в опухолевых клетках у больных РМП была выше по сравнению с неизмененной тканью и биоптатом на границе с опухолью (см. табл. 1). Число опухолевых клеток с экспрессией ТИМ-1 в количестве <20 % у больных встречалось в 40 %, в количестве от 20 до 40 % – в 49 % случаев, оверэкспрессия ТИМ-1 наблюдалась в 11 % случаев. Такая представленность ингибитора ТИМ-1 в ткани опухоли ( $3,4 \pm 0,5$  балла) была достоверно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с гистологически неизмененной тканью ( $2,2 \pm 0,3$  балла) и тканью на границе с опухолью ( $2,7 \pm 0,2$  балла). Число опухолевых клеток с экспрессией ТИМ-2 в количестве <20 % у больных клинической группы встречалось в 53 %, в количестве от 20 до 40 % – в 40 % случаев, оверэкспрессия ТИМ-1 наблюдалась в 7 % случаев. Средний балл экспрессии ТИМ-2 в ткани опухоли ( $3,1 \pm 0,4$  балла) был достоверно выше ( $p < 0,001$ ) по сравнению с гистологически неизмененной тканью ( $2,1 \pm 0,1$  балла) и тканью на границе с опухолью ( $2,1 \pm 0,2$  балла).

Если частотные характеристики клеток РМП по экспрессии ММП были высокими, то амплитудные характеристики окрашивания ядер отличались невысоким рангом (табл. 2). Так, чаще всего в опухолевых узлах РМП наблюдалась слабая реакция окрашивания ядер (1 балл): для ММП-2 – в 66 %, ММП-9 – в 48 % и ММП-14 – в 52 % случаев. Средний балл интенсивности тканевой экспрессии для ММП-2, ММП-9 и ММП-14 в ткани РМП составил  $1,1 \pm 0,03$ ,  $1,53 \pm 0,02$  и  $1,37 \pm 0,06$  соответ-

ственно. Статистически значимое различие интенсивности окрашивания клеток в неизмененной ткани и на границе ткани с опухолевым узлом наблюдалось только для экспрессии ММП-9 ( $0,19 \pm 0,001$  и  $0,34 \pm 0,001$  балла соответственно;  $p = 0,03$ ).

Значения  $\chi^2$  и коэффициента контингенции, характеризующие сопряжение между экспрессией ММП и статусом ткани от неизмененной гистологически до опухолевой, были высокими и статистически значимыми, что подтверждало факт повышенной экспрессии ММП при развитии РМП.

Ранг тканевой экспрессии ТИМ-1 ( $3,4 \pm 0,5$  балла) и ТИМ-2 ( $3,1 \pm 0,4$  балла) в опухолевых клетках был ниже по сравнению с экспрессией ММП-2 ( $5,2 \pm 0,7$  балла), ММП-9 ( $5,6 \pm 0,6$  балла) и ММП-14 ( $5,0 \pm 0,5$  балла). Следовательно, при поверхностном РМП возросший потенциал экспрессии ТИМ-1 и ТИМ-2 имел компенсаторную направленность в отношении ограничения протеолитической активности ММП. Однако соотношение выраженности экспрессии ММП и ТИМ было неодинаковым, протеолитический потенциал ММП был выше, чем ТИМ.

Интенсивность тканевой экспрессии ТИМ-1 и ТИМ-2 у больных РМП в опухолевой ткани была низкой (см. табл. 2). Средний балл интенсивности окрашивания опухолевых клеток с экспрессией ТИМ-1 составил  $0,77 \pm 0,11$ , а с экспрессией ТИМ-2 –  $0,53 \pm 0,08$ .

Тканевая экспрессия ММП-2 и ММП-14 в клетках опухоли, гистологически неизмененной ткани и на границе с опухолью не различалась в зависимости от основных характеристик заболевания (табл. 3). Для тканевой экспрессии ММП-9 были выявлены различия в отношении стадии первичного РМП,

**Таблица 2. Интенсивность тканевой экспрессии MMP и TIMP в OT и окружающих тканях больных поверхностным раком мочевого пузыря**  
**Table 2. Intensity of MMP and TIMP tissue expression in TT and surrounding tissues in patients with superficial bladder cancer**

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	Баллы Score				Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	<i>p</i>
	0	1	2	3		
<b>MMP-2 MMP-2</b>						
OT TT	5 (7 %)	48 (66 %)	16 (22 %)	4 (5 %)	1,1 ± 0,03	<0,001* <0,001**
HT NT	67 (92 %)	6 (8 %)	—	—	0,08 ± 0,001	
На границе с OT On the border with TT	64 (88 %)	9 (12 %)	—	—	0,12 ± 0,003	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 146,2; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,63 $\chi^2 = 146,2; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,63					
<b>MMP-9 MMP-9</b>						
OT TT	2 (3 %)	35 (48 %)	31 (42 %)	5 (7 %)	1,53 ± 0,02	<0,001* <0,001**
HT NT	61 (84 %)	10 (14 %)	2 (3 %)	—	0,19 ± 0,001	
На границе с OT On the border with TT	49 (67 %)	23 (32 %)	1 (1 %)	—	0,34 ± 0,001	0,03*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 127,1; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,61 $\chi^2 = 127,1; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,61					
<b>MMP-14 MMP-14</b>						
OT TT	5 (7 %)	38 (52 %)	28 (38 %)	2 (3 %)	1,37 ± 0,06	<0,001* <0,001**
HT NT	67 (92 %)	5 (7 %)	1 (1 %)	—	0,1 ± 0,001	
На границе с OT On the border with TT	63 (86 %)	10 (14 %)	—	—	0,14 ± 0,001	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 145,5; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,63 $\chi^2 = 145,5; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,63					
<b>TIMP-1 TIMP-1</b>						
OT TT	22 (30 %)	46 (63 %)	5 (7 %)	—	0,77 ± 0,11	<0,05* <0,05**
HT NT	66 (90 %)	7 (10 %)	—	—	0,1 ± 0,04	
На границе с OT On the border with TT	53 (73 %)	18 (25 %)	2 (3 %)	—	0,3 ± 0,001	0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 61,3; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,47 $\chi^2 = 61,3; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,47					
<b>TIMP-2 TIMP-2</b>						
OT TT	39 (53 %)	30 (41 %)	3 (4 %)	1 (1 %)	0,53 ± 0,08	<0,05* <0,05**

Окончание табл. 2  
End of table 2

Ткань, характеристика сопряжения Tissue, coupling characteristic	Баллы Score				Средний балл (M ± SD) Mean score (M ± SD)	p
	0	1	2	3		
HT NT	70 (96 %)	3 (4 %)	—	—	0,04 ± 0,001	
На границе с ОТ On the border with TT	62 (85 %)	11 (15 %)	—	—	0,15 ± 0,001	>0,05*
Характеристика Characteristic	$\chi^2 = 53,6; p < 0,0001$ ; коэффициент контингенции 0,45 $\chi^2 = 53,6; p < 0,0001$ ; contingency coefficient 0,45					

\*Доверительная вероятность различия с HT.

\*Confidence probability for difference from NT.

\*\*Доверительная вероятность различия с тканью, граничащей с ОТ.

\*\*Confidence probability for difference from the tissue bordering TT.

**Таблица 3.** Тканевая опухолевая экспрессия MMP-2, MMP-9 и MMP-14 у больных поверхностным раком мочевого пузыря в зависимости от характеристик основного заболевания

Table 3. Tumor tissue expression of MMP-2, MMP-9, and MMP-14 in patients with superficial bladder cancer depending on the characteristics of the main disease

Характеристика Characteristic	Экспрессия, баллы (p) Expression, points (p)		
	MMP-2 MMP-2	MMP-9 MMP-9	MMP-14 MMP-14
Стадия первичного рака мочевого пузыря: Stage of the primary bladder cancer:			
Ta	5,0 ± 0,2	4,8 ± 0,3	4,7 ± 0,1
T1	5,3 ± 0,1 (>0,05)	5,7 ± 0,2 (0,02)	5,1 ± 0,3 (>0,05)
Степень дифференцировки: Differentiation grade:			
G <sub>1</sub>	5,1 ± 0,2	4,9 ± 0,1	4,8 ± 0,3
G <sub>2</sub>	5,3 ± 0,1 (>0,05)	5,6 ± 0,2 (0,04)	5,1 ± 0,2 (>0,05)
Количество узлов: Number of lesions:			
монофокальные опухоли monofocal tumors	5,1 ± 0,3	5,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2
2–3	5,2 ± 0,2 (>0,05)	5,6 ± 0,4 (>0,05)	5,2 ± 0,1 (>0,05)
Размер узлов, см: Lesion size, cm:			
<1	5,2 ± 0,2	5,5 ± 0,4	4,8 ± 0,2
1–3	5,1 ± 0,1 (>0,05)	5,6 ± 0,3 (>0,05)	5,1 ± 0,3 (>0,05)
Прогноз: Prognosis:			
благоприятный favorable	4,9 ± 0,3	4,7 ± 0,2	4,8 ± 0,3
промежуточный intermediate	5,3 ± 0,1 (>0,05)	5,7 ± 0,3 (0,02)	5,2 ± 0,2 (>0,05)

степени дифференцировки опухоли и прогноза прогрессирования заболевания (см. табл. 3).

Исходно у больных клинической группы экспрессия ММП-9 в ткани опухоли была достоверно выше при стадии Т1 по сравнению со стадией Та ( $5,7 \pm 0,2$  балла против  $4,8 \pm 0,3$  балла;  $p = 0,02$ ), при степени дифференцировки  $G_2$  по сравнению с  $G_1$  ( $5,6 \pm 0,2$  балла против  $4,9 \pm 0,1$  балла;  $p = 0,04$ ), при промежуточном прогнозе прогрессирования РМП по сравнению с благоприятным ( $5,7 \pm 0,3$  балла против  $4,7 \pm 0,2$  балла;  $p = 0,02$ ).

От основных характеристик заболевания у пациентов с поверхностным РМП зависела тканевая экспрессия только в отношении ТИМ-1. Исходно у больных клинической группы экспрессия ТИМ-1 в ткани опухоли была достоверно выше при стадии Т1 по сравнению со стадией Та ( $0,79 \pm 0,20$  балла против  $0,68 \pm 0,40$  балла;  $p < 0,05$ ), при степени дифференцировки  $G_2$  по сравнению с  $G_1$  ( $0,93 \pm 0,40$  балла против  $0,68 \pm 0,30$  балла;  $p < 0,05$ ), при промежуточном прогнозе прогрессирования РМП по сравнению с благоприятным ( $0,91 \pm 0,50$  балла против  $0,72 \pm 0,30$  балла;  $p < 0,05$ ) (табл. 4).

### Заключение

По полученным результатам было установлено, что у больных поверхностным РМП исходно наблюдалось повышение числа опухолевых клеток, экспрессирующих как ММП-2, ММП-9 и ММП-14, так и их тканевые ингибиторы, по сравнению с гистологически неизмененной тканью и тканью, граничащей с опухолью. Среди изучаемых ММП число опухолевых клеток, экспрессирующих ММП-9, было наибольшим. В гистологически неизмененной ткани и на границе с опухолевыми узлами число клеток с экспрессией ММП преимущественно было  $<20\%$ . Характеристики экспрессии ММП клетками в области неизмененной ткани мочевого пузыря и на границе с опухолью различались только для ММП-9. Тканевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 в опухолевых клетках у больных РМП была выше по сравнению с неизмененной тканью и биоптатом на границе с опухолью. Соотношение выраженности экспрессии ММП и ТИМ было неодинаковым, и протеолитический потенциал ММП был выше, чем ТИМ.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

**Таблица 4.** Тканевая опухолевая экспрессия ТИМ-1 и ТИМ-2 у больных поверхностным раком мочевого пузыря в зависимости от характеристик основного заболевания

Table 4. Tumor tissue expression of TIMP-1 and TIMP-2 in patients with superficial bladder cancer depending on the characteristics of the main disease

Характеристика Characteristic	Экспрессия, баллы (p) Expression, score (p)	
	ТИМ-1 TIMP-1	ТИМ-2 TIMP-2
Стадия первичного рака мочевого пузыря: Stage of the primary bladder cancer:		
Ta	$0,68 \pm 0,40$	$0,51 \pm 0,30$
T1	$0,79 \pm 0,20$ ( $<0,05$ )	$0,55 \pm 0,10$ ( $>0,05$ )
Степень дифференцировки: Differentiation grade:		
G <sub>1</sub>	$0,68 \pm 0,30$	$0,51 \pm 0,20$
G <sub>2</sub>	$0,93 \pm 0,40$ ( $<0,01$ )	$0,58 \pm 0,30$ ( $>0,05$ )
Количество узлов: Number of lesions:		
монофокальные опухоли monofoveal tumors	$0,75 \pm 0,40$	$0,54 \pm 0,20$
2–3	$0,81 \pm 0,30$ ( $>0,05$ )	$0,50 \pm 0,10$ ( $>0,05$ )
Размер узлов, см: Lesion size, cm:		
<1	$0,75 \pm 0,30$	$0,55 \pm 0,40$
1–3	$0,80 \pm 0,50$ ( $>0,05$ )	$0,52 \pm 0,30$ ( $>0,05$ )
Прогноз: Prognosis:		
благоприятный favorable	$0,72 \pm 0,30$	$0,50 \pm 0,30$
промежуточный intermediate	$0,91 \pm 0,50$ ( $<0,05$ )	$0,62 \pm 0,20$ ( $>0,05$ )

Также было показано, что при поверхностном РМП стадия первичного РМП (от Та к Т1), степень дифференцировки опухоли (от G<sub>1</sub> к G<sub>2</sub>), прогноз прогрессирования болезни (от благоприятного к промежуточному) сказываются на усилении экспрессии ММП-9 и ТИМ-1 в опухолевой ткани.

### Л И Т Е Р А Т У РА / REFERENCES

- Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В. и др. Матриксные металло-протеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах

- (обзор). Вестник новых медицинских технологий 2011;8(2):86–9. [Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V. et al. Matrix metalloproteinases and their role

- in physiological and pathological processes (review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy = Journal of New Medical Technologies 2011;8(2):86–9. (In Russ.).]

2. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2015;2(114):40–5. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A. et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya = Experimental and Clinical Gastroenterology 2015;2(114):40–5. (In Russ.)].
3. Аль-Шукри А.С., Данильченко Д.И. Диагностическая и прогностическая ценность определения матрикс-металлопротеаз в моче у больных раком мочевого пузыря. Нефрология 2009;13(1):87–9. [Al'-Shukri A.S., Daniil'chenko D.I. The diagnostic and prognostic value of the determination of matrix-metalloproteinases in the urine of patients with urinary bladder cancer. Nefrologiya = Nephrology 2009;13(1):87–9. (In Russ.)].
4. Кондакова И.В., Клишо Е.В., Савенкова О.В. и др. Содержание матриксных металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в сыворотке крови и опухолях при их метастазировании. Вестник национальной Академии наук Белоруссии 2008;(2):88–92. [Kondakova I.V., Klisho E.V., Savenkova O.V. et al. Serum and tumor levels of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in metastasis. Vestnik natsionalnoy Akademii nauk Belorussii = Proceeding of the National Academy of Sciences of Belarus 2008;(2):88–92. (In Russ.)].
5. Шевченко А.Н., Пакус Д.И., Комарова Е.Ф. и др. Некоторые показатели внеклеточного протеолиза в моче больных раком мочевого пузыря. Современные проблемы науки и образования 2016;(4). Доступно по: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25031>. [Shevchenko A.N., Pakus D.I., Komarova E.F. et al. Some indicators of extracellular proteolysis in the urine of bladder cancer patients. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education 2016;(4). Available at: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=25031>. (In Russ.)].
6. Завалишина Л.Э., Франк Г.А., Андреева Ю.Ю. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы при уретериальном раке мочевого пузыря и светлоклеточном раке почки. Материалы съезда онкологов СНГ, Баку, 26–28 сентября, 2006. С. 3. [Zavalishina L.E., Frank G.A., Andreeva Yu.Yu. Matrix metalloproteinases and their inhibitors in urothelial bladder cancer and clear cell renal cell carcinoma. Proceedings of the Congress of CIS Oncologists, Baku, September 26–28, 2006. P. 3. (In Russ.)].
7. Андреева Ю.Ю. Морфологические и молекулярно-биологические факторы прогноза рака мочевого пузыря. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. [Andreeva Yu.Yu. Morphological and biomolecular factors in bladder cancer prognosis. Author's abstract of thesis ... of doctor of medical sciences. Moscow, 2009. (In Russ.)].
8. Van Steenkiste M., Oltenfreiter R., Franken F. et al. Membrane type 1 matrix metalloproteinase detection in tumors, using the iodinated endogenous tissue inhibitor 2 of metalloproteinases as imaging agent. Cancer Biother Radiopharm 2010;25(5):511–20. DOI: 10.1089/cbr.2010.0789. PMID: 20854210.
9. Wallard M.J., Pennington C.J., Veerakumarasivam A. et al. Comprehensive profiling and localisation of the matrix metalloproteinases in urothelial carcinoma. Br J Cancer 2006;94(4):569–77. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602931. PMID: 16465195.
10. Reis S.T., Leite K.R., Piovesan L.F. et al. Increased expression of MMP-9 and IL-8 are correlated with poor prognosis of Bladder Cancer. BMC Urol 2012;12:18. DOI: 10.1186/1471-2490-12-18. PMID: 22695075.
11. Камоева С.В. Ранняя диагностика развивающегося пролапса тазовых органов у женщин репродуктивного возраста при отсутствии клинических признаков. Лечение и профилактика 2013;2(6):88–93. [Kamoeva S.V. The early diagnostic of developing prolapse of pelvic organs in women of reproductive age under absence of clinical signs. Lechenie i profilaktika = Disease Treatment and Prevention 2013;2(6):88–93. (In Russ.)].
12. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю. Уточняющая диагностика рака с использованием иммуногистохимического определения маркеров. Медицинская технология. М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2009. [Frank G.A., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu. Specifying cancer diagnosis using immunohistochemical marker determination. Medical technology. Moscow: FGU "MNIOI im. P.A. Gertzena Rosmedtehnologiy", 2009. (In Russ.)].