

Для цитирования: Селякова М.С., Агеева Т.А., Савченко С.В. Взаимотношение экспрессии металлопротеиназ и TIMP1 с выраженностью воспалительной инфильтрации в шейке матки у женщин разных возрастных групп при интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(6): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-50-56.

For citation: Seliakova M.S., Ageeva T.A., Savchenko S.V. Relationship between metalloproteinase and TIMP1 expression and intensity of cervical inflammatory reaction in women of different age groups with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(6): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-50-56.

ВЗАИМОТНОШЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ И TIMP1 С ВЫРАЖЕННОСТЬЮ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ИНФИЛЬТРАЦИИ В ШЕЙКЕ МАТКИ У ЖЕНЩИН РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП ПРИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНОЙ НЕОПЛАЗИИ И МИКРОИНВАЗИВНОЙ КАРЦИНОМЕ

М.С. Селякова, Т.А. Агеева, С.В. Савченко

ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Новосибирск, Россия

Россия, 630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52. E-mail: mari.selyakova@mail.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить экспрессию металлопротеиназ и TIMP1, а также особенности воспалительной реакции в строме шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме у пациенток различных возрастных групп. **Материал и методы.** Проведены морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов шейки матки с цервикальной эпителиальной неоплазией (CINI–III) и микроинвазивной карциномой пациенток двух возрастных групп: 1-я группа (n=95) – пациентки раннего репродуктивного возраста 18–35 лет (средний возраст – 28,5 ± 0,58 года), 2-я группа (n=85) – женщины пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста 49–65 лет (средний возраст – 55,4 ± 0,98 года). **Результаты.** Показано, что в обеих возрастных группах женщин объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата нарастала вплоть до микроинвазивной карциномы, и у женщин молодого возраста этот показатель был достоверно выше. Установлено нарастание экспрессии металлопротеиназ-2, -3, -7, -9 с прогрессированием диспластических изменений в обеих возрастных группах, и данный показатель также был выше у молодых женщин в каждой подгруппе. Экспрессия TIMP1 была выше у пациенток старшего возраста и нарастала с прогрессированием патологических изменений. **Заключение.** У молодых женщин выраженный и активный воспалительный процесс в строме шейки матки способствует высокому клеточному потенциалу для синтеза металлопротеиназ. Более высокий уровень экспрессии TIMP1 у женщин старшего возраста может являться одним из факторов, способствующих снижению синтеза металлопротеиназ.

Ключевые слова: шейка матки, CIN, микроинвазивная карцинома, воспалительная клеточная инфильтрация, металлопротеиназы, TIMP1.

RELATIONSHIP BETWEEN METALLOPROTEINASE AND TIMP1 EXPRESSION AND INTENSITY OF CERVICAL INFLAMMATORY REACTION IN WOMEN OF DIFFERENT AGE GROUPS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA AND MICROINVASIVE CARCINOMA

M.S. Seliakova, T.A. Ageeva, S.V. Savchenko

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

52, Krasny Prospect, 52630091-Novosibirsk, Russia. E-mail: mari.selyakova@mail.ru

Abstract

Objective: to study the relationship between metalloproteinases and expression TIMP1 expression and intensity of inflammatory response in the cervical stroma of women with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma. **Material and Methods.** Morphological, morphometric and immunohistochemical examination of cervical biopsies in patients with cervical epithelial neoplasia (CIN I–III) and microinvasive carcinoma was carried out. All patients were divided into two age groups: group 1 consisted of 95 patients of early reproductive age ranged from 18 to 35 years (mean age 28.5 ± 0.58 years) and group 2 consisted of 85 perimenopausal and menopausal patients aged 49 to 65 (mean age 55.4 ± 0.98 years). **Results.** In women of both age groups, the density of inflammatory cell infiltrate was shown to increase, being significantly higher in women of group 1 than in women of group 2. The increase in the expression level of metalloproteinases-2, -3, -7, and -9 with dysplasia progression was observed in women of both age groups, being also higher in group 1 women. The TIMP1 expression level was higher in group 2 women and increased with disease progression. **Conclusion.** In young women, pronounced and active inflammation in the cervical stroma contributes to a high potential for metalloproteinase synthesis. A higher level of TIMP1 expression in perimenopausal and menopausal women may be one of the factors contributing to a decrease in the metalloproteinase synthesis in these women.

Key words: cervix, CIN, microinvasive carcinoma, inflammatory cell infiltration, metalloproteinases, TIMP1.

Введение

Частота встречаемости инвазивного рака шейки матки (РШМ) остается достаточно высокой, несмотря на то, что данной проблеме уделяется повышенное внимание со стороны гинекологов, онкологов, патоморфологов, а для обследования и ведения пациенток разработаны алгоритмы, направленные на раннее выявление диспластических предопухолевых изменений (цервикальная интраэпителиальная неоплазия – CIN) и предотвращение развития опухоли.

В развитии дисплазии и РШМ играют роль различные этиологические факторы, в том числе инфекционные агенты, передаваемые половым путем, физические и химические факторы. На все повреждающие факторы возникает воспалительный ответ в шейке матки, сопровождающийся образованием клеточной инфильтрации разной степени выраженности, что может способствовать запуску механизмов инициации канцерогенеза, опухолевой прогрессии, ангиогенезу, опухолевой инвазии [1].

В настоящее время в онкоморфологии уделяется большое внимание изучению молекулярных маркеров опухолевой прогрессии, в том числе активно изучается роль матриксных металлопротеиназ (MMPs) [1–3], способных деградировать коллаген IV типа (основной компонент базальной мембраны) и другие компоненты внеклеточного матрикса [4, 5]. Также они обладают множеством других функций, в том числе способствуя пролиферации, миграции и дифференцировке клеток, могут играть роль в апоптозе, ангиогенезе, иммунном ответе, модулировать различные клеточные и сигнальные пути, играют важную роль в ремоделировании внеклеточного матрикса, способствуют разобщению межклеточных соединений [1, 6–9].

Регуляция MMPs осуществляется на нескольких уровнях, в том числе с помощью противодействующих им тканевых ингибиторов матриксных

металлопротеиназ (TIMP) [10]. Известно, что MMPs продуцируются многими клетками: фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, лимфоцитами, дермальными фибробластами, лейкоцитами, эндотелиальными клетками [11, 12], что определяет необходимость оценки их роли в условиях сочетания предопухолевых (диспластических) изменений и воспалительно-клеточной реакции, а также их баланс/дисбаланс с TIMP. Кроме того, на экспрессию MMPs могут оказывать влияние половые гормоны [2, 13], что актуально в рассмотрении особенностей экспрессии MMP и TIMP в разных возрастных группах женщин, имеющих CIN и микрокарциному ШМ, поскольку научных исследований, посвященных данному аспекту, не встречено.

Цель исследования – изучить экспрессию MMPs и TIMP1, а также патоморфологические особенности воспалительной реакции в строме шейки матки при цервикальной интраэпителиальной неоплазии и микроинвазивной карциноме у пациенток различных возрастных групп.

Материал и методы

Проведены морфологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследования биоптатов шейки матки с диспластическими изменениями и микроинвазивной карциномой пациенток двух возрастных групп: 1-я группа (n=95) – пациентки раннего репродуктивного возраста от 18 до 35 лет (средний возраст – $28,5 \pm 0,58$ года), 2-я группа (n=85) – женщины пострепродуктивного (перименопаузального и менопаузального) возраста – от 49 до 65 лет (средний возраст – $55,4 \pm 0,98$ года). Каждая из вышеуказанных возрастных групп была разделена на подгруппы: пациентки с CIN1, CIN2, CIN3 и пациентки с микроинвазивной карциномой (глубина инвазии до 3 мм).

Проводили микроскопическую оценку гистологических препаратов, приготовленных по стан-

дартной методике, окрашенных гематоксилином и эозином. При оценке изменений в шейке матки диагноз CIN разной степени выраженности и микроинвазивной карциномы формулировали в соответствии с общепринятыми морфологическими критериями оценки многослойного плоского эпителия и стромы [14, 15]. Исследовали объемную плотность (Vv) и клеточный состав воспалительной инфильтрации (%) в строме шейки матки.

Методом иммуногистохимии оценивали уровень экспрессии представителей семейства MMPs: MMP-2, -3, -7 и -9 с помощью антител: Anti-MMP-2 antibody – (клон 4D3, mouse monoclonal, «Abcam», Англия); Anti-MMP-3 antibody – (клон EP1186Y, mouse monoclonal, «Abcam», Англия); Anti-MMP-7 antibody – (клон EPR17888-101, mouse monoclonal, «Abcam», Англия); Anti-human MMP-9 antibody (клон EP127, rabbit monoclonal, EPITOMICS an abcam company, USA). Проводили оценку экспрессии универсального тканевого ингибитора металлопротеиназ – TIMP-1 (TIMP-1 antibody – (клон 102D1, mouse monoclonal, «GeneTex», USA). Иммуноморфологическое окрашивание выполняли в соответствии с рекомендациями, изложенными в руководствах по иммуногистохимическим исследованиям [16] в аппарате Autostainer Link 48. Для иммунного окрашивания использовали полимерную систему детекции с пероксидазной меткой (EnVision FLEX, «DAKO» Дания). Последним этапом докрасивали ядра клеток гематоксилином.

При исследовании препаратов, окрашенных антителами, оценивали позитивное цитоплазматическое окрашивание клеток стромы и воспалительного инфильтрата, рассчитывали индекс мечения соответствующего маркера как отношение числа позитивно окрашенных клеток на 100 клеток (%).

Достоверность различий сравниваемых величин оценивали по критерию Стьюдента ($p \leq 0,05$).

Результаты исследования

При оценке воспалительных изменений в строме шейки матки выявлено, что объемная плотность воспалительного клеточного инфильтрата у женщин репродуктивного возраста (1-я возрастная группа) при всех степенях диспластических изменений и с микроинвазивной карциномой была достоверно выше, чем у женщин 2-й группы, и увеличивалась с нарастанием CIN вплоть до микроинвазивной карциномы (рис. 1).

У пациенток пострепродуктивного возраста этот показатель также увеличивался при нарастании степени CIN до микроинвазивной карциномы, но был достоверно ниже, чем у молодых женщин, – в 2; 2,1; 2,2 и 1,4 раза соответственно. Более значительная выраженность перифокальной воспалительной реакции у молодых женщин, вероятно, обусловлена более частым наличием инфекционных агентов, так как они являются

группой сексуально активного населения [17], а также с более активными иммунными реакциями, регулируемые стероидными гормонами, в то время как у пациенток старшей возрастной группы имеет место противоположная картина (рис. 1), и это может быть связано со снижением гормональной насыщенности ткани.

Морфометрический анализ клеточного состава воспалительного инфильтрата выявил, что у женщин обеих групп при всех степенях CIN и при микроинвазивной карциноме при примерно одинаковом содержании макрофагов наибольшую долю составили лимфоидные клетки (лимфоциты и плазмоциты) (табл. 1), содержание которых в сумме было около 40 % от всех клеток у женщин обеих возрастных групп. При этом установлено, что содержание лимфоцитов значительно не различалось во всех подгруппах, а доля плазматических клеток варьировала. У пациенток обеих групп нарастание степени CIN сопровождалось поступательным увеличением доли плазматических клеток, однако в целом этот показатель у женщин старшей возрастной группы был ниже, чем в 1-й группе. В составе воспалительной инфильтрации содержание нейтрофилов и эозинофилов было невысоким в обеих группах, однако в целом суммарно доля этих клеток у пациенток репродуктивного возраста была выше во всех подгруппах (табл. 1).

Обращает внимание, что максимальные различия показателей были при CIN3 и микроинвазивной карциноме, когда у женщин 1-й группы суммарное содержание нейтрофилов и эозинофилов достигло максимальных значений – 20,1 и 14,4 %, а у пациенток 2-й группы было ниже – 3,1 и 6,01 % соответственно. Отмеченная тенденция свидетельствует о большей активности перифокальной воспалительной реакции в строме шейки матки в более молодом возрасте, что согласуется с рядом исследований.

Доля фибробластов из общего состава клеток инфильтрата, напротив, была выше при всех сте-

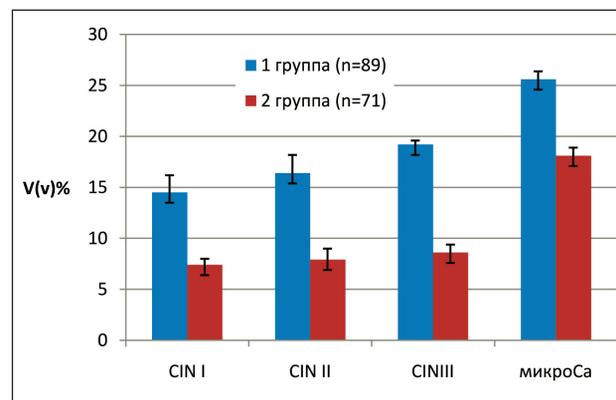


Рис. 1. Соотношение величин объемных плотностей воспалительной клеточной инфильтрации в группе женщин моложе 35 лет и старше 49 лет с CIN разной степени выраженности и с микроинвазивной карциномой

Таблица 1

Сравнительная характеристика результатов морфометрического исследования клеточного состава воспалительного инфильтрата в группах женщин разных возрастов с CIN разной степени выраженности и микроинвазивной карциномой

Показатель	Молодые женщины (1-я группа) (n=89)				Женщины старшего возраста (2-я группа) (n=71)			
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	Микроинвазивная карцинома (n=20)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)	Микроинвазивная карцинома (n=14)
Лимфоциты	29,7 ± 0,9*	27,8 ± 1*	24,5 ± 0,6	24,6 ± 0,7*	28,5 ± 1,1*	25,3 ± 1,5*	24,5 ± 1,5	35,9 ± 0,5*
Макрофаги	26,3 ± 1*	28,9 ± 1*	22 ± 0,5*	23,6 ± 0,8*	24,3 ± 0,9*	20,9 ± 1*	30 ± 1,1*	18,2 ± 0,5*
Нейтрофилы	3,9 ± 0,4*	3,3 ± 0,4	14 ± 0,5*	2,6 ± 0,3*	3,1 ± 0,3*	3,01 ± 0,5	1,3 ± 0,2*	1,01 ± 0,2*
Эозинофилы	4 ± 0,6*	2,9 ± 0,5	5,7 ± 0,4*	11,8 ± 0,4*	1,3 ± 0,3*	2,5 ± 0,4	1,8 ± 0,5*	5 ± 0,5*
Плазмоциты	11 ± 0,8	12,4 ± 0,7	19 ± 0,5*	24 ± 0,8*	9 ± 0,5	11,6 ± 0,8	7,8 ± 0,5*	14,1 ± 0,8*
Фибробласты	24,9 ± 1,3*	24 ± 1,8*	13,5 ± 1*	13,4 ± 0,5*	33,5 ± 1,4*	37 ± 1,8*	34 ± 1,6*	25,9 ± 0,9*

Примечание: * – значимость различий средних величин рассматриваемых параметров между сравниваемыми значениями в 1-й и 2-й группах по критерию Стьюдента (p<0,05).

пенях CIN и при микроинвазивной карциноме у пациенток 2-й группы – в 1,3, 1,5, 2,5 и 1,9 раза соответственно, что указывает на более активные процессы фибротизации у женщин старшего возраста.

При оценке экспрессии MMPs установлено, что в обеих группах пациенток с нарастанием степени дисплазии, вплоть до микроинвазивной карциномы, увеличивалась экспрессия MMP9 и MMP2 (табл. 2), что, вероятно связано с нарастанием атипии, перестройкой эпителия и биохимическими изменениями прилежащей стромы, которая начинает продуцировать различные ростовые факторы, такие как эпидермальный ростовой фактор, сосудистый ростовой фактор, а они, в свою очередь, индуцируют экспрессию MMPs. Также установлено, что у молодых женщин уровень экспрессии MMP9 был достоверно выше во всех подгруппах от CIN I до микроинвазивной карциномы – в 4,7; 2,0; 1,5 и в 1,3 раза соответственно (рис. 2) в сравнении с женщинами пострепродуктивного возраста (рис. 3). Наряду с этим у женщин первой возрастной группы экспрессия MMP2 также была достоверно выше начиная с CIN2 и до микроинвазивной карциномы – в 5; 1,2 и в 1,5 раза соответственно.

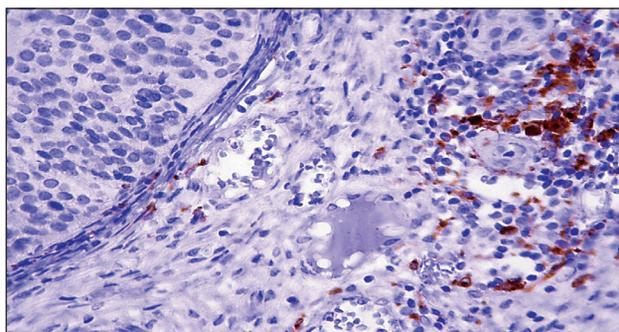


Рис. 2. Микрофото. Индекс мечения экспрессии MMP9 клетками воспалительного инфильтрата в строме шейки матки с микроинвазивной карциномой у женщины репродуктивного возраста, ×200

При этом установлено, что MMP7 экспрессировалась в самых минимальных значениях при всех степенях CIN и при микроинвазивной карциноме у женщин обеих возрастных групп (табл. 2), и этот показатель также увеличивался параллельно с прогрессированием степени дисплазии как у молодых женщин, так и у женщин пострепродуктивного возраста, не имея достоверных различий между группами.

Известно, что MMP3 может оказывать влияние на экспрессию MMP9 и MMP7, способствуя их активации. В настоящем исследовании установлено, что экспрессия MMP3 в строме шейки матки повышалась с нарастанием диспластических изменений в многослойном плоском эпителии в обеих возрастных группах. И на фоне нарастания этого показателя в обеих группах выявлено достоверно более значимое увеличение экспрессии MMP3 у женщин молодого возраста при всех степенях диспластических изменений – в 1,7; 2,0 и в 1,7 раза соответственно, однако при микроинвазивной карциноме этот показатель достоверно не различался в обеих возрастных группах (табл. 2).

Любой из белков семейства TIMP поддерживает разные про-MMP в неактивном состоянии

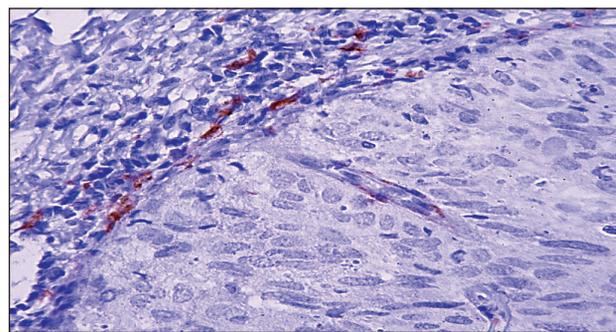


Рис. 3. Микрофото. Индекс мечения экспрессии MMP9 клетками воспалительного инфильтрата в шейке матки с микроинвазивной карциномой у женщины перименопаузального возрастного периода, ×400

Таблица 2

Сравнительная характеристика результатов иммуногистохимического исследования (индекс мечения) экспрессии матричных металлопротеиназ и TIMP1 в группах женщин различных возрастных периодов с CIN разной степени выраженности и микроинвазивной карциномой

Показатель	Молодые женщины (1-я группа) (n=89)				Женщины старшего возраста (2-я группа) (n=71)			
	CIN1 (n=24)	CIN2 (n=20)	CIN3 (n=25)	Микроинвазивная карцинома (n=20)	CIN1 (n=30)	CIN2 (n=10)	CIN3 (n=17)	Микроинвазивная карцинома (n=14)
MMP2	2,1 ± 0,4	20,3 ± 0,8*	23,2 ± 0,4*	31,5 ± 1,7*	2,0 ± 0,3	4 ± 1*	18,7 ± 1,4*	20,3 ± 1,3*
MMP3	16,2 ± 0,5*	18,4 ± 0,8*	19,5 ± 1,1*	23,03 ± 1*	9,3 ± 0,8*	9,6 ± 1*	11,4 ± 1*	20,5 ± 0,8*
MMP7	0,07 ± 0,01*	0,2 ± 0,1	0,5 ± 0,04	1,3 ± 0,2	0,03 ± 0,01*	0,2 ± 0,4	0,4 ± 0,1	1,13 ± 0,4
MMP9	10,5 ± 2*	13,7 ± 0,5*	15,4 ± 1,2*	18,3 ± 1,3*	2,2 ± 0,4*	6,4 ± 1*	10,4 ± 1,4*	13,8 ± 1,3*
TIMP1	2,6 ± 0,08*	0,5 ± 0,01	0,4 ± 0,02*	0,04 ± 0,01*	0,1 ± 0,06*	0,4 ± 0,1	1,5 ± 0,3*	1,7 ± 0,4*

Примечание: * – значимость различий средних величин рассматриваемых параметров между сравниваемыми значениями в 1-й и 2-й группах по критерию Стьюдента (p<0,05).

[18] и считается, что нарушение баланса между ферментом и его ингибитором может приводить к активности MMPs [19]. Установлено, что у женщин репродуктивного возраста уровень экспрессии универсальной TIMP1 в клетках стромы и воспалительного инфильтрата снижался с нарастанием дисплазии. Так, данный показатель снизился примерно в 5 раз – с 2,6 % при CIN1 до 0,4 % при CIN3 (рис. 4) – и достигал минимальных значений при микроинвазивной карциноме, уменьшившись в 60 раз (встречались крайне редкие единичные позитивно окрашенные клетки). Напротив, у женщин пострепродуктивного возраста этот показатель от CIN1 до микроинвазивной карциномы увеличился в 17 раз – достигнув значения 1,7 % (рис. 5).

Обсуждение

Как известно, MMP могут синтезироваться клетками воспаления, в исследовании получено, что доля лимфоцитов в составе воспалительного инфильтрата в шейке матки была выше в соотношении с другими клетками у женщин всех подгрупп, при этом именно лимфоциты продуцируют воспалительные цитокины, которые стимулируют продукцию MMP [20]. В строме шейки матки в обеих возрастных группах с нарастанием степени

дисплазии вплоть до микроинвазивной карциномы нарастала объемная плотность воспалительного инфильтрата, при этом у молодых женщин воспалительный процесс был более выражен и активен, в сравнении с женщинами пострепродуктивного возраста, а, следовательно, они имели и более высокий клеточный потенциал для синтеза MMPs.

Кроме того, установлено достоверное нарастание экспрессии MMPs с прогрессированием диспластических изменений в обеих возрастных группах, и данный показатель также был достоверно выше у молодых женщин в каждой подгруппе, что, видимо, ассоциировано с более выраженным и активным воспалительным процессом в строме шейки матки у них.

Иммунная воспалительная инфильтрация в шейке матки играет роль защитной реакции в условиях HPV-инфекции и одновременно является проявлением противоопухолевого иммунитета в условиях появления атипичных клеток в процессе прогрессирования дисплазии. Но наряду с защитными механизмами воспаление может оказывать проинвазивный эффект, индуцируя расщепление внеклеточного матрикса металлопротеиназами [6, 8]. Кроме того, необходимо учитывать, что у женщин молодого возраста гормональная насы-

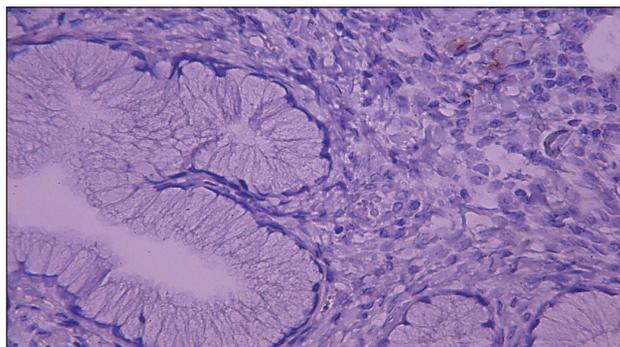


Рис. 4. Микрофото. Индекс мечения экспрессии TIMP1 клетками воспаления в строме шейки матки у женщин репродуктивного возраста, ×400

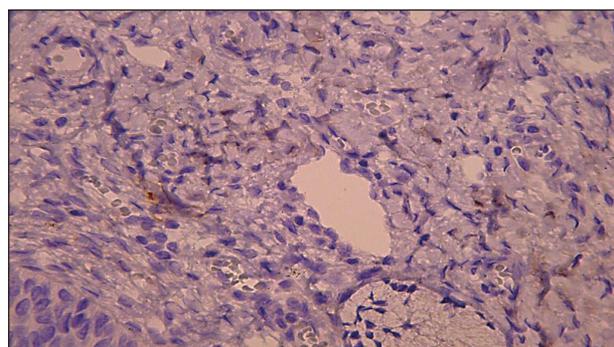


Рис. 5. Микрофото. Индекс мечения экспрессии TIMP1 клетками воспаления в строме шейки матки у женщины перименопаузального возрастного периода, ×400

ценность тканей значительно выше, что в совокупности с более высокой инфекционной нагрузкой [13] обуславливает более выраженные и активные иммунные реакции, что и способствует более высокому уровню синтеза MMPs.

TIMP1 является универсальным ингибитором MMPs [21, 22], в частности, MMP9, находясь в связанном состоянии с TIMP1, является неактивной, но при воздействии MMP3 эта связь нарушается, активируя ее синтез. В настоящем исследовании установлено, что экспрессия TIMP1 была достоверно выше у пациенток старшего возраста и нарастала с прогрессированием патологических изменений, а у женщин репродуктивного возраста отмечены противоположные результаты. Соответственно, более высокий уровень экспрессии TIMP1 у женщин старшего возраста может являться одним из факторов, способствующих более низкой экспрессии синтеза MMPs у них. Возможно, когда уровень MMPs превышает некое «пороговое» значение, происходит снижение экспрессии TIMP1, и это, вероятно, связано с тем, что он расходуется и

перестает синтезироваться в нужном количестве у женщин молодого возраста, таким образом, способствуя деградации внеклеточного матрикса металлопротеиназами, проявляя их проинвазивный потенциал. Поэтому большая выраженность воспалительных реакций у молодых женщин – прогностически плохой признак, ассоциированный с облегчением инвазии при интраэпителиальной неоплазии и вероятно более быстрого метастазирования у женщин с инвазивной карциномой. Данные результаты подтверждаются рядом исследований, которые подчеркивают более высокую заболеваемость РШМ у молодых женщин и более агрессивное течение заболевания у них [23].

Заключение

Таким образом, выявление уровня экспрессии MMPs и их соотношения с TIMP1 – важный дополнительный критерий оценки прогноза прогрессирования интраэпителиальной неоплазии в шейке матки у женщин разных возрастных групп.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Farina A.R., Mackay A.R. Gelatinase B/MMP-9 in tumor pathogenesis and progression. *Cancers (Basel)*. 2014 Jan 27; 6(1): 240–96. doi: 10.3390/cancers6010240.
2. Vandooren J., van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B/MMP-9): The next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013 May-Jun; 48(3): 222–72. doi: 10.3109/10409238.2013.770819.
3. Wegman-Ostrosky T., Soto-Reyes E., Vidal-Millan S., Sanchez-Corona J. The rennin-angiotensin system meets the hallmarks of cancer. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015 Jun; 16(2): 227–33. doi: 10.1177/1470320313496858.
4. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н. Клинические перспективы исследования ассоциированных с опухолью протеаз и их тканевых ингибиторов у онкологических больных. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68(5): 16–27. [Gershtein E.S., Kushlinskii D.N. Clinical prospects of tumor-associated proteases and their tissue inhibitors investigation in oncologic patients. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2013; 68(5): 16–27. (in Russian)].
5. Shuman Moss L.A., Jensen-Taubman S., Stetler-Stevenson W.G. Matrix metalloproteinases: changing roles in tumor progression and metastasis. *Am J Pathol*. 2012; 181(6): 1895–1899. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.08.044.
6. Liu D., Guo H., Li Y., Xu X., Yang K., Bai Y. Association between polymorphisms in the promoter regions of matrix metalloproteinases (MMPs) and risk of cancer metastasis: A meta-analysis. *PLoS One*. 2012; 7(2): e31251. doi: 10.1371/journal.pone.0031251.
7. Liu H., Huang P.Y., Tang L.Q., Chen Q.Y., Zhang Y., Zhang L., Guo L., Luo D.H., Mo H.Y., Xiang Y.Q., Qiu F., Sun R., Chen M.Y., Hua Y.J., Lv X., Wang L., Zhao C., Guo X., Cao K.J., Qian C.N., Hong M.H., Mai H.Q. Functional polymorphisms of matrix metalloproteinase-9 and survival in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma treated with radiotherapy. *Med Oncol*. 2013 Dec; 30(4): 685. doi: 10.1007/s12032-013-0685-6.
8. Rao V.H., Kansal V., Stoupa S., Agrawal D.K. MMP-1 and MMP-9 regulate epidermal growth factor-dependent collagen loss in human carotid plaque smooth muscle cell. *Physiol Rep*. 2014 Feb 10; 2(2): e00224. doi: 10.1002/phy2.224. doi: 10.1002/phy2.224.
9. Jiang Y.N., Yan H.Q., Huang X.B., Wang Y.N., Li Q., Gao F.G. Interleukin 6 triggered ataxia-telangiectasia mutated activation facilitates lung cancer metastasis via MMP-3/MMP-13 up-regulation. *Oncotarget*. 2015 Dec 1; 6(38): 40719–33. doi: 10.18632/oncotarget.5825.
10. Olszewska E., Matulka M., Mroczko B., Pryczynicz A., Kemona A., Szmitkowski M., Mierzwiński J., Pietrewicz T. Diagnostic value of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in cholesteatoma. *Histol Histopathol*. 2016 Mar; 31(3): 307–15. doi: 10.14670/HH-11-677.
11. Mittal R., Patel A.P., Debs L.H., Nguyen D., Patel K., Grati M., Mittal J., Yan D., Chapagain P., Liu X.Z. Intricate Functions of Matrix

- Metalloproteinases in Physiological and Pathological Conditions. *J Cell Physiol*. 2016 Dec; 231(12): 2599–621. doi: 10.1002/jcp.25430.
12. Chen Q., Jin M., Yang F., Zhu J., Xiao Q., Zhang L. Matrix metalloproteinases: inflammatory regulators of cell behaviors in vascular formation and remodeling. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 928315. doi: 10.1155/2013/928315.
13. Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Терешкина И.В., Лактионов К.П. Матриксные металлопротеиназы и их тканевые ингибиторы в клиническом течении и прогнозе рака яичников. *Молекулярная медицина*. 2013; 6: 11–20. [Gershtein E.S., Kushlinsky D.N., Adamyant L.V., Tereshkina I.V., Laktionov K.P. Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in ovarian cancer clinical course and prognosis. *Molecular medicine*. 2013; 6: 11–20. (in Russian)].
14. Андреева Ю.Ю., Франк Г.А. Опухоли шейки матки (руководство для врачей). М., 2012. С. 8–19. [Andreeva Yu.Yu., Frank G.A. Cervical tumors (a guide for doctors). Moscow, 2012. p. 8–19. (in Russian)].
15. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2014: 172–176.
16. Dabbs D.G. Diagnostic immunohistochemistry: theranostic and genomic applications. 3rd ed. 2010. 941: 167–169.
17. Красноярский В.И., Зароченцева Н.В., Беляя Ю.М., Шипулина О.Ю., Михеева И.В., Серова О.Ф., Мельник Т.Н. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек подростков в Московской области. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010; 5: 46–49. [Krasnopol'skii V.I., Zarochentseva N.V., Belaia Iu.M., Shipulina O.Yu., Mikheeva I.V., Serova O.F., Mel'nik T.N. Human papillomavirus infection rates among female adolescents in the Moscow Region. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2010; 5: 46–49. (in Russian)].
18. Короткова Е.А., Иванников А.А., Огнерубов Н.А., Герштейн Е.С., Чанг В.Л. Рак желудка: молекулярно-биологические особенности. *Вестник ТГУ*. 2014; 19(3): 95769. [Korotkova E.A., Ivannikov A.A., Ognrubov N.A., Gershtein E.S., Chang V.L. Stomach cancer: molecular biological features. *Tambov University Reports. Series Natural and Technical Sciences*. 2014; 19(3): 957–69. (in Russian)].
19. Лесниченко И.Ф., Грицаев С.В., Капустин С.И. Матриксные металлопротеиназы: характеристика, роль в лейкеогенезе и прогностическое значение. *Вопросы онкологии*. 2011; 57(3): 286–94. [Lesnichenko I.F., Gritsaev S.V., Kapustin S.I. Matrix metalloproteinases: characterization, role in leukogenesis and prognostic value. *Problems in Oncology*. 2011; 57(3): 286–94. (in Russian)].
20. Colotta F., Allavena P., Sica A., Garlanda C., Mantovani A. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: Links to genetic instability. *Carcinogenesis*. 2009 Jul; 30(7): 1073–81. doi: 10.1093/carcin/bgp127.
21. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матриксные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012; 1: 113–125. [Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metallopro-

teinases and inhibitors : clasification, mechanism of action. Journal of obstetrics and women's diseases. 2012; 1: 113–125. (in Russian)].

22. Кондакова И.В., Какурина Г.В., Спирина Л.В., Черемисина О.В., Панкова О.В., Меньшиков К.Ю. Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани // Сибирский онкологический журнал. 2014; 3: 45–50. [Kondakova I.V., Kakurina G.V., Spirina L.V., Cheremisina O.V., Pankova O.V., Men'shikov K.Yu. Assessment of extracellular and intracellular proteolysis in pretumor and tumor diseases of the larynx. Siberian Journal of Oncology. 2014; 3: 45–50. (in Russian)].

23. Краснополяский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В., Беляя Ю.М., Тамазян Г.В., Гридчик А.Л. Эффективность вакцинопрофилактики ВПЧ-ассоциированных заболеваний и рака шейки матки в Московской области. Альманах клинической медицины. 2015; 37: 105–110. [Krasnopol'skiy V.I., Logutova L.S., Zarochentseva N.V., Belaya Yu.M., Tamazyan G.V., Gridchik A.L. Efficacy of vaccine prevention of HPV-associated diseases and cervical cancer in the Moscow region. Almanac of Clinical Medicine. 2015; 37: 105–110. (in Russian)].

Поступила/Received 05.06.19
Принята в печать/Accepted 13.08.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селякова Мария Сергеевна, ассистент кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 9186-4952. AuthorID (РИНЦ): 1021302. ORCID: 0000-0002-9521-2641. Researcher ID (WOS): D-4555-2019. E-mail: mari.selyakova@mail.ru.

Агеева Татьяна Августовна, доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Новосибирск, Россия). SPIN-код: 1144-1240. AuthorID (РИНЦ): 98168. ORCID: 0000-0002-9572-0064. Researcher ID (WOS): D-9135-2019.

Савченко Сергей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор кафедры судебной медицины, ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. SPIN-код: 8214-4937. AuthorID (РИНЦ): 690864. ORCID: 0000-0002-8525-5883. Researcher ID (WOS): A-9549-2017.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Maria S. Seliakova, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9521-2641. Researcher ID (WOS): D-4555-2019. E-mail: mari.selyakova@mail.ru.

Tatiana A. Ageeva, MD, Professor, Department of Pathological Anatomy, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-9572-0064. Researcher ID (WOS): D-9135-2019.

Sergey V. Savchenko, MD, Professor, Department of Forensic Medicine, Novosibirsk State Medical University (Novosibirsk, Russia). ORCID: 0000-0002-8525-5883. Researcher ID (WOS): A-9549-2017.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.