

І.І. Ганусевич¹
Л.А. Мамонтова¹
С.П. Меренцев²
С.П. Осинський¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²Київський міський клінічний онкологічний центр МОЗ України, Київ, Україна

Ключові слова: рак шлунка, металопротеїнази-2 та -9, сироватка крові, загальна виживаність, прогноз перебігу захворювання.

ЖЕЛАТИНАЗИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЯК МАРКЕРИ КОНТРОЛЮ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ РАКУ ШЛУНКА

Важлива роль у прогресуванні пухлин належить матриксним металопротеїназам (ММП)-2 та -9, рівень яких у пухлинній тканині пов'язують з активністю метастазування та загальною виживаністю хворих зі злоякісними пухлинами, зокрема раком шлунка (РШ). Існує необхідність у визначенні активності ферментів протягом тривалого часу з метою систематичного моніторингу, що можливо при використанні периферичної крові пацієнтів. Мета: виявити зв'язки між активністю ММП-2 та -9 у сироватці крові (СК), клініко-патологічними показниками та тривалістю життя хворих на РШ. Об'єкт та методи: досліджено зразки СК 128 хворих на первинний РШ, які не отримували передопераційної терапії, методом зимографії в поліакриламідному гелі на основі електрофорезу білків; статистичні методи. Результати: у пацієнтів з активністю ММП-2 у СК, нижчою за 0,2 у.о., загальна виживаність достовірно краща ($p = 0,022$), а ризик несприятливого перебігу захворювання в 3,1 рази нижчий ($\text{hazard ratio (HR)} = 3,1$; 95% confidence interval (CI) 0,92–8,14; $p < 0,05$), ніж за вищої активності цього ферменту. Хворі з активністю ММП-9 у СК, нижчою за 0,5 у.о., мали достовірно ($p = 0,015$) вищу загальну виживаність та в 3,3 рази нижчий ризик несприятливого перебігу патологічного процесу ($\text{HR} = 3,3$; 95% CI 0,87–7,68; $p < 0,05$), ніж із вищою активністю ММП-9. Висновок: передопераційні показники активності ММП-2 та -9 у СК хворих на РШ, з урахуванням направленості їх змін після операції, можуть бути використані в контролі клінічного перебігу захворювання.

ВСТУП

Прогноз перебігу онкологічного захворювання та відповідна своєчасна корекція схеми лікування є підґрунтям для підвищення ефективності терапії та виживаності хворих. На сьогодні в онкології використовують низку прогностичних показників, серед яких, зокрема, класифікація за системою TNM [1], наявність дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) у кістковому мозку (КМ) хворих [2]. Критичною особливістю злоякісного прогресування в сучасних дослідженнях вважають характер деструкції позаклітинного матриксу [3]. Важлива роль у пухлинному прогресуванні належить матриксним металопротеїназам (ММП)-2 та -9, або желатиназам А і В відповідно [4]. Останні є ферментами родини цинкзалежних ендопептидаз, які сприяють інвазії та метастазуванню пухлини, здійснюючи протеолітичну деградацію позаклітинного матриксу [3, 4]. Так, згідно з результатами досліджень останніх років, рівні експресії желатиназ у пухлині пов'язані зі ступенем метастазування та загальною виживаністю пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями [4], зокрема раком шлунка (РШ) [5–8]. Раніше в наших дослідженнях продемонстровано, що високі рівні активності желатиназ у пухлинній тканині хворих на РШ асоційовані з дисемінацією ракових клітин і несприятливим перебігом захворювання [9, 10]. Але наведе-

ні способи контролю перебігу пухлинного процесу суттєво ускладнені тим, що матеріал для дослідження забирають під час оперативного втручання. Крім того, у разі використання у дослідженнях пухлинної тканини можливе лише одноразове отримання матеріалу. Отже, є необхідність у визначенні функціонального стану желатиназ неоперативним методом, що дало б можливість багаторазового забору матеріалу з метою систематичного моніторингу досліджуваних показників. Відомі роботи, автори яких вимірюють вміст желатиназ імуноферментним методом і методом зимографії у сироватці крові (СК) хворих на меланому та пов'язують його із загальною виживаністю та рівнем метастазування [11, 12]. При РШ доцільність застосування наведених показників у СК як маркерів прогнозування не доведено [14]. Окрім того, показано, що у плазмі крові зростання рівня желатиназ позитивно корелює з високими показниками метастазування деяких типів пухлин і вважається вагомим прогностичним фактором [13, 14]. Водночас наявність ММП у плазмі крові у формі проензиму чи у комплексі з природними інгібіторами або $\alpha 2$ -макроглобуліном не виявляє чіткого зв'язку з прогресуванням захворювання [14]. Інші автори припускають, що визначена у плазмі крові ММП-9 (імуноферментним і зимографічним методами) є кращим маркером для встановлення харак-

теру розвитку та прогресування РШ, ніж ММП-9, визначена у СК [14]. Загалом, проблема прогнозу перебігу пухлинного процесу за показниками ММП у крові ще потребує подальших досліджень.

Метою роботи є визначення взаємозв'язку між активністю ММП-2 та -9 у СК, клініко-патологічними показниками та тривалістю життя хворих на РШ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено зразки СК 128 хворих на первинний РШ, які перебували на лікуванні у Київському міському клінічному онкологічному центрі МОЗ України з 2005 по 2011 р. Пацієнти не отримували передопераційної терапії. Забір крові проводили безпосередньо перед оперативним втручанням та на 10–12-ту добу після нього. Хворі були проінформовані та дали згоду на використання матеріалу з дослідницькою метою.

У обстежених більшу частину пухлин за гістологічною структурою становили аденокарцинома (60%) та недиференційований рак (30%), за ступенем диференціації — G₃ (45%), за локалізацією — пухлини нижньої третини шлунка (50%). Пацієнти розподілилися майже рівномірно за стадіями захворювання — II, III та IV (29; 30 та 24% відповідно); дещо меншою була група хворих на РШ I стадії (17%). Переважали пацієнти з категоріями T3 (56%) та M0 (88%), за категоріями N0 та N1–2 розподіл рівномірний (48 та 52% відповідно).

Після стандартного внутрішньовенного забору крові витримували при температурі +4 °C впродовж 1 год, центрифугували при температурі +4 °C та 3000 об./хв впродовж 20 хв, відбирали надосад. Отриману СК зберігали в рідкому азоті при температурі –180 °C не більше 1 міс. Для приготування зразка до 10 мкл швидкорозмороженої СК додавали 10 мкл 1% розчину додецилсульфату натрію.

В отриманих зразках визначали активність ММП-2 та -9 методом зимографії в поліакриламідному гелі (з додаванням желатину як субстрату) на основі SDS-електрофорезу білків [15]. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувалися у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалася за стандартами молекулярної маси («Sigma») і відповідала молекулярній масі кожного ферменту (72 та 92 кДа відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом обчислення площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і -9 («Sigma»). За умовну одиницю (у.о.) прийнято активність 1 мкг ферменту в 1 г вихідного контрольного зразка. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми «TotalLab 1.01».

Статистична обробка. Проводили статистичну обробку даних з використанням методів варіаційної статистики із застосуванням програм «Statistica 8.0» та «Prism 4.0». Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали за *t*-критерієм Стьюдента. Загальну виживаність хворих аналізували за метою

дом Каплана — Мейера, вірогідність розбіжностей між кривими виживаності визначали за допомогою log-rank тесту. Статистичну значущість прийнято при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У СК, отриманій до та після оперативного втручання, визначали активність ММП-2 і -9. Показники активності ММП-2 коливалися в межах 0,02–2,8 у.о., середнє значення становило $1,16 \pm 0,44$ у.о. Рівень активності ММП-9 варіював від 0,02 до 0,9 у.о., середнє значення — $0,36 \pm 0,20$ у.о.

Досліджені показники не відрізнялися достовірно залежно від статі, віку хворих, категорій T, N та ступеня диференціації пухлини. Особливості зв'язку між активністю желатиназ у СК та іншими клініко-патологічними характеристиками хворих на РШ наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Клініко-патологічні характеристики хворих на РШ та активність ММП-2 і -9 у СК до оперативного втручання (M ± m)

Клініко-патологічні характеристики	ММП-2, у.о.	ММП-9, у.о.
Гістологічна структура пухлини		
Аденокарцинома	$1,50 \pm 0,70$	$0,48 \pm 0,33$
Слизовий рак	$0,60 \pm 0,20$	$0,31 \pm 0,16$
Персподібно-клітинний рак	$0,70 \pm 0,40$	$0,19 \pm 0,11$
Недиференційований рак	$0,60 \pm 0,50$	$0,35 \pm 0,26$
Категорія pM		
M0	$1,50 \pm 0,40$	$0,41 \pm 0,27$
M1	$0,60 \pm 0,30^*$	$0,35 \pm 0,15$
Стадія (pTNM)		
I	$0,80 \pm 0,60$	$0,22 \pm 0,11$
II	$1,50 \pm 0,70$	$0,33 \pm 0,18$
III	$1,20 \pm 0,60$	$0,43 \pm 0,28$
IV	$1,10 \pm 0,90$	$0,54 \pm 0,19^{**}$
Анатомічне розташування пухлини		
Верхня третина шлунка	$1,80 \pm 0,70$	$0,40 \pm 0,22$
Середня третина	$0,90 \pm 0,60$	$0,44 \pm 0,23$
Нижня третина	$1,30 \pm 0,70$	$0,36 \pm 0,21$
Тотальне ураження	$1,20 \pm 0,30$	$0,58 \pm 0,22$

* $p < 0,05$; ** $p < 0,05$ порівняно зі стадією I.

Вищі значення активності желатиназ у СК характерні для хворих на аденокарциному, у яких, зокрема, активність ММП-2 більш ніж у 2 рази вища за аналогічний показник у СК пацієнтів із пухлинами інших гістологічних структур (різниця недостовірна). Активність ММП-2 у СК хворих при категорії M0 достовірно (в 2,5 рази) вища, ніж при категорії M1. Тобто рівень активності ММП-2 перебуває у зворотній залежності від категорії M, що підтверджує раніше отримані нами дані щодо активності желатиназ у пухлинах пацієнтів із РШ [9, 10]. Максимальна активація латентних форм ММП-2 у пухлинах при M0 свідчить про значне посилення деструкції пухлинного матриксу на такому етапі розвитку новоутворення, коли віддалені метастази клінічно не виявлені, але, можливо, відбувається їх формування та/або дисемінація пухлинних клітин. Отримані результати узгоджуються з даними про здатність пухлини через відповідні сигнальні шляхи задалегідь створювати сприятливе мікрооточен-

ня у передметастатичних нішах [16, 17]. При РШ ІV стадії порівняно з І стадією активність ММП-9 у СК достовірно ($p < 0,05$) зростає у 2,5 раза та відповідає показникам активності в пухлинній тканині [9, 10]. З урахуванням анатомічної локалізації пухлини найвищі показники активності ММП-2 у СК характерні для хворих із пухлинами верхньої третини шлунка (різниця недостовірна).

Визначено та проаналізовано показники активності желатиназ у СК хворих на РШ до та після оперативного втручання з видалення пухлини (табл. 2). Виявилося, що у частини пацієнтів ці показники суттєво зростають (І група), а у інших значно знижуються після операції (ІІ група), що може бути наслідком низки різних причин. Зокрема, відомо, що загоєння великих за обсягом ран (результат оперативного втручання) потребує відповідної перебудови тканин і супроводжується підвищенням активності протеолітичних ферментів, у тому числі желатиназ. Також зростання рівня активності ММП у СК може бути зумовлене післяопераційним запаленням і загостренням деяких хронічних захворювань, наприклад серцево-судинних чи артритів й артрозів [4].

Таблиця 2

Активність ММП-2 та -9 у СК хворих на РШ до та після (10–12-й день) операції з видалення пухлини

Група хворих	ММП-2, у.о.		ММП-9, у.о.	
	До операції	Після операції	До операції	Після операції
І група (n=47)	0,22 ± 0,08	1,80 ± 0,70*	0,18 ± 0,06	0,40 ± 0,10*
ІІ група (n=81)	1,60 ± 0,80	0,63 ± 0,20*	0,42 ± 0,3	0,20 ± 0,10

* $p < 0,05$.

З огляду на вищезазначене ми провели аналіз загальної виживаності залежно від вихідних значень активності ММП-2 і -9 лише для тих хворих на РШ, у СК яких після видалення первинної пухлини констатували зниження активності желатиназ (рис. 1, 2).

Показано, що пацієнти з концентрацією активної ММП-2 у СК, нижчою за 0,2 у.о., живуть довше, мають достовірно кращу виживаність ($p = 0,022$) та у 3,1 раза нижчий ризик несприятливого перебігу захворювання (hazard ratio (HR) = 3,1; 95% confidence interval (CI) 0,92–8,14; $p < 0,05$), ніж за вищих рівнів у ММП-2. Пацієнти з активністю ММП-9 у СК, нижчою за 0,5 у.о., живуть достовірно довше, мають кращі показники загальної виживаності ($p = 0,015$) та у 3,3 раза нижчий ризик несприятливого перебігу захворювання (HR = 3,3; 95% CI 0,87–7,68; $p < 0,05$), ніж за вищої активності (медіани виживаності не досягнуто, при вищих показниках ММП-2 медіана становить 78 тиж, ММП-9 — 77 тиж).

Таким чином, передопераційні показники активності желатиназ у СК хворих на РШ, з урахуванням направленості їх змін після операції, можуть бути використані в контролі перебігу захворювання.

Останнім часом дослідження рівня ММП у крові пацієнтів зі злякисними новоутвореннями як мар-

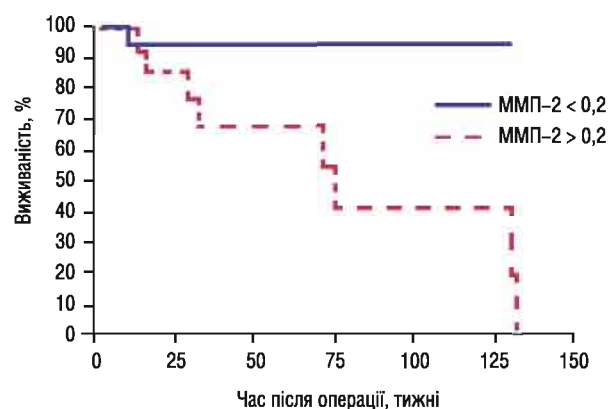


Рис. 1. Загальна виживаність хворих на РШ залежно від активності ММП-2 (у.о.) у СК ($p = 0,022$)

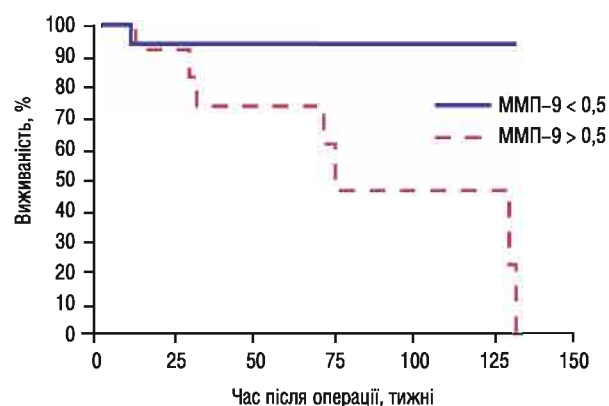


Рис. 2. Загальна виживаність хворих на РШ залежно від активності ММП-9 (у.о.) у СК ($p = 0,015$)

кера перебігу захворювання набуло значного поширення та багатоспрямованості. Зокрема, активно вивчають цю можливість для ММП-7 у хворих на рак сечового міхура та передміхурової залози [18, 19]. Рівень ММП-2 та -9 у СК, визначений як імуноферментним методом, так і методом зимографії, вважають достовірним прогностичним фактором у пацієнтів із раком молочної залози [20, 21]. При РШ показано, що ММП-9 у плазмі та СК хворих можна розцінювати як показник перебігу захворювання [7, 22]. У результаті порівняльного аналізу клінічного значення ММП-2 та ТІМП-2 (тканинний інгібітор ММП-2) із класичними маркерами пухлини, визначеними в СК хворих на РШ, виявлено, що найвищу діагностичну значущість має комбінація показників ММП-2 та ТІМП-2 [23]. Крім того, привертають увагу роботи, в яких як прогностичні маркери застосовують рівні латентних форм і тканинних інгібіторів ММП у крові пацієнтів онкологічного профілю [22–24].

Нині багато авторів досліджують можливість використання в прогнозуванні перебігу пухлинного процесу показників активності ММП, зокрема желатиназ, у плазмі крові [25–27]. З огляду на це наразі в літературі ведуться активні дискусії щодо порів-

няльної ефективності застосування показників активності ММП у сироватці чи плазмі крові пацієнтів онкологічного профілю з метою прогнозування перебігу захворювання [7, 22, 28]. Вважають, що додавання антикоагулянтів у процесі приготування проб плазми крові призводить до дезактивації ММП, продукованих лейкоцитами та тромбоцитами. Врешті саме плазма крові, на відміну від СК, містить лише конститутивні розчинені ММП і тому має бути пріоритетним об'єктом зазначених досліджень [22, 29]. З іншого боку, необхідно зважити на те, що ММП лейкоцитів і тромбоцитів також відіграють вагомую роль у пухлинному прогресуванні [4, 30], тому вважаємо за доцільне використання СК як об'єкта з деяким сумованим вмістом ММП, у тому числі желатиназ. Отримані нами результати та вищенаведені дані літератури підтверджують таку думку.

ВИСНОВКИ

1. Активність ММП-2 та -9 у СК не відрізняється достовірно залежно від статі, віку хворих на РШ, категорій Т, N та ступеня диференціації пухлини. Рівень активності ММП-2 перебуває у зворотній залежності ($p < 0,05$) від категорії M, що підтверджує раніше отримані нами дані щодо активності желатиназ у пухлинах пацієнтів із РШ. На IV стадії захворювання порівняно з I стадією активність ММП-9 у СК достовірно ($p < 0,05$) зростає — у 2,5 раза, що співвідноситься із цим показником у пухлинній тканині.

2. Виявлено, що у частини пацієнтів досліджені показники значно знижуються після операції, тоді як в інших суттєво зростають, що може бути наслідком післяопераційного запалення та загострення деяких хронічних захворювань. Визнано за доцільне проведення аналізу виживаності залежно від вихідних значень активності ММП-2 і лише для тих хворих на РШ, у СК яких після видалення первинної пухлини відзначали їх зниження.

3. У пацієнтів з активністю ММП-2 у СК, нижчою за 0,2 у.о., загальна виживаність достовірно краща ($p = 0,022$), а ризик несприятливого перебігу захворювання в 3,1 раза нижчий ($HR = 3,1$; 95% CI 0,92–8,14; $p < 0,05$), ніж за вищої активності цього ферменту. Хворі з активністю ММП-9 у СК, нижчою за 0,5 у.о., мали достовірно ($p = 0,015$) вищу загальну виживаність та в 3,3 раза нижчий ризик несприятливого перебігу патологічного процесу ($HR = 3,3$; 95% CI 0,87–7,68; $p < 0,05$), ніж з вищою активністю ММП-9.

4. Передопераційні показники активності желатиназ у СК хворих на РШ, з урахуванням направленості їх змін після операції, можуть бути використані в контролі перебігу захворювання.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Macdonald JS, Cervantes A. New horizons for gastric cancer: commentary. *Eur J Cancer Suppl* 2006; 4 (10): 1–2.
2. Muller V, Alix-Panabieres C, Pantel K. Insight into minimal residual disease in cancer patient: Implication for anti-cancer therapies. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1189–97.

3. Fingleton B. Matrix metalloproteinases: roles in cancer and metastasis. *Front Biosci* 2006; 11: 479–91.

4. Ганусевич ІІ. Роль матриксних металлопротеїназ (ММП) при злоякісних новообразованиях. Характеристика ММП, регуляція їх активності, прогностическое значение. *Онкология* 2010; 12 (1): 10–6.

5. Kubben F, Sier C, Duijn W, et al. Matrix metalloproteinase-2 is a consistent prognostic factor in gastric cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 1035–40.

6. Peña S. Matrix metalloproteinases as molecular markers in gastric cancer. *Med Clin* 2010; 134 (3): 123–6.

7. Wu CY, Wu MS, Chiang EP, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2054–60.

8. Chu D, Zhang Z, Li Y, et al. Matrix metalloproteinase-9 is associated with disease-free survival and overall survival in patients with gastric cancer. *Int J Cancer* 2011; 129: 887–95.

9. Osinsky S, Bubnovskaya L, Ganusevich I, et al. Hypoxia, tumor-associated macrophages, microvessel density, VEGF and matrix metalloproteinases in human gastric cancer: Interaction and impact on survival. *Clin Trans Oncol* 2011; 13 (2): 133–8.

10. Ганусевич ІІ, Гуменюк ЛД, Осинський ДС та ін. Зв'язок матриксних металлопротеїназ-2 та -9 із регіонарним і віддаленим метастазуванням раку шлунка людини. *Онкология* 2014; 16: 40–6.

11. Wollina U, Hipler B, Knoll J, et al. Serum matrix metalloproteinase-2 in patients with malignant melanoma. *Cancer Clin Oncol* 2001; 127: 631–5.

12. Nikkola J, Vihinen P, Vuoristo MS, et al. High serum levels of matrix metalloproteinase-9 and matrix metalloproteinase-1 are associated with rapid progression in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2005; 11 (14): 5158–66.

13. Ranuncolo SM, Armanasco E, Cresta C, et al. Plasma MMP-9 (92 kDa-MMP) activity is useful in the follow-up and in the assessment of prognosis in breast cancer patients. *Int J Cancer* 2003; 106 (5): 745–51.

14. Wu C-Y, Wu M-S, Chiang E-P, et al. Plasma matrix metalloproteinase-9 level is better than serum matrix metalloproteinase-9 level to predict gastric cancer evolution. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2054–60.

15. DeClerk YA, Perez N, Shimada H, et al. Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer Res* 1992; 52: 701–8.

16. Muller MM, Fusenig NE. Friends or foes — bipolar effects of the tumour stroma in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 839–49.

17. Coussens LM, Tinkle CL, Hanahan D, et al. MMP-9 supplied by bone marrow-derived cells contributes to skin carcinogenesis. *Cell* 2000; 103: 481–90.

18. El Demery M, Demirdjian-Sarkissian G, Thezenas S, et al. Serum matrix metalloproteinase-7 is an independent prognostic biomarker in advanced bladder cancer. *Clin Transl Med* 2014; 3: 31–4.

19. Szarvas T, Becker M, Dorp F, et al. Elevated serum matrix metalloproteinase 7 levels predict poor prognosis after radical prostatectomy. *Int J Cancer* 2011; 128: 1486–92.

20. Sheen-Chen SM, Chen HS, Eng HL, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase 2 in patients with breast cancer. *Cancer Lett* 2001; 8 (1): 79–82.

21. Heo DS, Choi H, Yeom MY, et al. Serum levels of matrix metalloproteinase-9 predict lymph node metastasis in breast cancer patients. *Oncol Rep* 2014; 31 (4): 1567–72.

22. Mroczko B, Groblewska M, Lukaszewicz-Zajac M, et al. Pre-treatment serum and plasma levels of matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 1 (TIMP-1) in gastric cancer patients. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47 (9): 1133–9.

23. Mroczko B, Lukaszewicz-Zajac M, Gryko M, et al. Clinical significance of serum levels of matrix metalloproteinase 2

(MMP-2) and its tissue inhibitor (TIMP-2) in gastric cancer. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; **49** (1): 125–31.

24. Vuemilo T, Skoko M, Arevi B, *et al.* The level of serum pro-matrix metalloproteinase-2 as a prognostic factor in patients with invasive ductal breast cancer. *Col Antropol* 2014; **38** (1): 135–40.

25. Jung KI, Krell HW, Ortel B, *et al.* Plasma matrix metalloproteinase 9 as biomarker of prostate cancer progression in Dunning (Copenhagen) rats. *Prostate* 2003; **54** (3): 206–11.

26. Aroner A, Bernard A, Tamimi M, *et al.* Plasma matrix metalloproteinase 2 levels and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol* 2015; **20**: 135–40.

27. Vasaturo F, Solai F, Malacrino C, *et al.* Plasma levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 correlate with histological grade in breast cancer patients. *Oncology Lett* 2013; **5**: 316–20.

28. Jung K. Is serum matrix metalloproteinase 9 a useful biomarker in detection of colorectal cancer. Considering pre-analytical interference that may influence diagnostic accuracy. *Br J Cancer* 2008; **99**: 553–4.

29. Mannello F. Serum or plasma samples. The «Cinderella» role of blood collection procedures preanalytical methodological issues influence the release and activity of circulating matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors, hampering diagnostic trueness and leading to misinterpretation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; **28**: 611–4.

30. Deryugina EI, Quigley JP. Pleiotropic roles of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis: contrasting, overlapping and compensatory functions. *Biochim Biophys Acta* 2010; **1803** (1): 103–20.

SERUM GELATINASES AS MARKERS FOR MONITORING OF THE CLINICAL COURSE OF GASTRIC CANCER

I.I. Ganusevich, L.A. Mamontova,
S.P. Merentsev, S.P. Osinsky

Summary. Matrix metalloproteinases (MMPs)-2 and -9 play significant role in tumor progression. Levels of MMPs in tumor tissue are associated with metastasis activity and overall survival patients with cancer including gastric cancer (GC). In the same time it is necessary to evaluate enzymes activity during a long time in order to make systematical monitoring that is possible using peripheral blood of patients. **Aim:** to establish a relation-

ship between activity of serum gelatinases, clinical and pathological parameters and life expectancy for patients with GC. **Object and methods:** zymography in polyacrylamide gel based on electrophoresis of the proteins; statistical methods. **Results:** it was observed that patients with activity of MMP-2 < 0.2 a.u. have significantly longer life expectancy and a 3.1-fold lower risk of unfavorable disease outcome (hazard ratio, HR = 3.1; 95% confidence interval, CI 1.84–7.25; $p = 0.022$) than patients with higher serum MMP-2 activity. Patients that have activity of serum MMP-9 < 0.5 a.u. have significantly longer life expectancy and a 3.3-fold lower risk of unfavorable disease outcome (HR = 3.3; 95% CI 1.77–6.89; $p = 0.015$) than patients with higher serum MMP-9 activity. **Results:** in patients with active MMP-2 in the serum, lower than 0.2 a.u., overall survival was significantly better ($p = 0,022$), and the risk of adverse disease 3.1 times lower (hazard ratio, HR = 3.1; 95% CI 0,92–8,14; $p < 0,05$), higher than the activity of this enzyme. Patients with active MMP-9 in the serum, less than the 0.5 a.u. had significantly ($p = 0,015$) higher overall survival, 3.3 times lower risk of adverse disease (HR = 3,3; 95% CI 0,87–7,68; $p < 0,05$), than with higher activity of MMP-9. **Conclusions:** it was summarized that presurgical activity of serum gelatinases in patients with GC including its alteration after surgery can be used in monitoring of the clinical course of disease.

Key Words: gastric cancer, metalloproteinases-2 and -9, blood serum, overall survival, prognosis of the diseases.

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: iganus2000@yahoo.com

Держано: 29.04.2015