



Особенности изменений матричных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы

Л. В. Винокурова¹, Г. Г. Варванина¹, А. В. Смирнова^{1, 2}, А. С. Гуляев^{1, 3}, Д. С. Бордин^{1, 4}, Е. А. Дубцова¹

¹ Московский клинический научно-практический центр Департамента здравоохранения города Москвы

² Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

³ Институт биологии гена РАН, г. Москва

⁴ Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

Цель исследования: анализ изменения содержания матричных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов (ММР-2 и ММР-9) и тканевого ингибитора матричных металлопротеиназ 2-го типа (ТИМР-2) в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом (ХП) и раком поджелудочной железы (ПЖ); оценка их возможного значения для диагностики данных заболеваний.

Дизайн: проспективное сравнительное исследование.

Материалы и методы. Обследованы пациенты с раком головки ПЖ (n = 15), больные ХП с постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ, n = 23) и ХП без кистозных образований (n = 37), а также 13 человек без заболеваний органов пищеварения (контрольная группа). В крови, взятой натощак, иммуноферментным методом определяли концентрации ММР-2, ММР-9 и ТИМР-2.

Результаты. Выявлено статистически значимое повышение количества ММР-9 в сыворотке крови пациентов с раком ПЖ и больных ХП без кистозных образований с длительностью ХП от 6 до 15 лет по сравнению с контролем. Статистически значимых различий между группами по концентрации ММР-2 найдено не было. У пациентов с ХП и ПНКПЖ обнаружено достоверное уменьшение концентрации ТИМР-2 по сравнению с больными ХП без кистозных образований.

Заключение. При длительном течении ХП повышен риск развития рака ПЖ. Уровень ММР-9 может быть дополнительным критерием при определении индивидуального прогноза у больных ХП. Изменения данного показателя максимальны у больных раком головки ПЖ. Изучение показателей системы ММР и их ингибиторов является актуальной и клинически значимой задачей в связи с возможностью их использования с диагностической и прогностической целью при раке и воспалительных заболеваниях ПЖ.

Ключевые слова: хронический панкреатит, поджелудочная железа, матричные металлопротеиназы.

Specific Features of Matrix Metalloproteinase Level Changes in Pancreatic Disorders

L. V. Vinokurova¹, G. G. Varvanina¹, A. V. Smirnova^{1, 2}, A. S. Gulyayev^{1, 3}, D. S. Bordin^{1, 4}, Ye. A. Dubtsova¹

¹ Moscow Clinical Scientific and Practical Center, Moscow City Department of Health

² N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Ministry of Health, Moscow

³ Institute of Gene Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

⁴ Tver State Medical University, Russian Ministry of Health

Study Objective: To analyze changes in serum matrix metalloproteinase 2 (MMP 2) and 9 (MMP 9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 2 (TIMP-2) levels in patients with chronic pancreatitis (CP) or pancreatic cancer and to assess their potential value for detecting these disorders.

Study Design: This was a prospective, comparative study.

Materials and Methods: Patients were examined who had a carcinoma of the pancreatic head (n = 15), CP with postnecrotic pancreatic cysts (n = 23), or CP without cystic lesions (n = 37), as well as 13 people who had no pancreatic disorders (control group). MMP 2, MMP 9, and TIMP-2 levels were measured by immunosorbent assay in blood samples collected after fasting.

Study Results: The study showed a statistically significant increase in serum MMP 9 levels in patients with pancreatic carcinoma and those with a six-to-15-year history of CP without cystic lesions, compared to the control group. No statistically significant differences in MMP 2 levels were seen between the groups. Patients with CP and postnecrotic pancreatic cysts had meaningfully lower TIMP-2 concentrations than patients who had CP without cystic lesions.

Conclusion: Long-term CP is associated with increased risk for pancreatic carcinoma. MMP 9 levels can be used as an additional parameter in determining the individual prognosis in CP patients. Changes in MMP 9 levels are greatest in patients with a carcinoma of the pancreatic head. Evaluation of MMP and MMP inhibitor levels is an urgent and clinically significant issue because these parameters can be used as diagnostic and prognostic markers of pancreatic carcinoma and pancreatic inflammatory diseases.

Keywords: chronic pancreatitis, pancreas, matrix metalloproteinases.

В экономически развитых странах хронический панкреатит (ХП) является актуальной медико-социальной проблемой ввиду распространенности алкогольной зависимости и табакокурения [1, 2, 7].

Установлено, что при наличии в анамнезе ХП риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ) в течение 20 лет повышается в 5 раз. Анализ статистических данных, проведенный в США, выявил, что параллельно с ростом

Бордин Дмитрий Станиславович — д. м. н., заведующий отделом патологии поджелудочной железы, желчных путей и верхних отделов пищеварительного тракта ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; профессор кафедры общей врачебной практики (семейной медицины) факультета дополнительного профессионального образования, интернатуры и ординатуры ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России; ученый секретарь Российского панкреатологического клуба. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: d.bordin@mknc.ru

Варванина Галина Григорьевна — д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории научно-диагностических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: varvaninag@mail.ru (Окончание на с. 34.)



заболеваемости ХП имеет место трехкратное увеличение смертности от рака ПЖ [8, 23]. При опухолях ПЖ выживаемость больных в экономически развитых и развивающихся странах различается незначительно [6].

Воспаление как защитно-приспособительный биологический механизм имеет значение для поддержания структурно-морфологического гомеостаза ткани ПЖ. Развитие воспалительной реакции — сложный комплексный процесс с участием продуктов активации ферментных систем, острофазных белков, молекул адгезии, медиаторов, вазоактивных аминов, эйкозаноидов, хемокинов, кининов, комплемента, системы свертывания крови и др. [5].

В норме гиперпролиферация направлена на восполнение полноценного и функционально зрелого участка пораженной ткани ПЖ. В условиях гипоксии и воспаления клетки изменяют свои физиологические параметры и со временем приобретают злокачественный потенциал. В дальнейшем возникает феномен субклонирования трансформированных клонов — формируются условия для иммунологической резистентности к опухолевым клеткам в зоне воспаления. Это приводит к росту опухолевого очага [12].

Взаимосвязь клеток друг с другом обеспечивается белками адгезии и целой системой матричных металлопротеиназ (ММР). Регуляторами этой системы в норме являются тканеспецифические ингибиторы (тканевые ингибиторы металлопротеиназ — англ. tissue inhibitors of metalloproteinases, TIMPs). Процессы альтерации истощают клетки ПЖ и приводят к их дистрофии. Межклеточные контакты в зоне первично трансформированных клеток являются наиболее уязвимым компонентом при росте и развитии гиперпластического участка, и клетки легко теряют полноценную сцепленность друг с другом.

ММР — это 20 представителей семейства внеклеточных цинкзависимых эндопептидаз, способных разрушать все типы белков внеклеточного матрикса. Они необходимы для ремоделирования тканей, в процессе ангиогенеза, для поддержания нормальной интенсивности пролиферации, миграции и дифференциации клеток. ММР участвуют в ингибировании и активации апоптоза, сдерживая рост измененных клеток, задействованы в расщеплении

мембранных рецепторов, выбросе апоптозных лигандов (таких как FasL), а также в активации и деактивации хемокинов и цитокинов [9, 15, 16].

Таким образом, получение более полной информации о роли ММР и их ингибиторов при воспалительных и связанных с воспалением опухолевых процессах является актуальным направлением медико-биологических исследований.

Целью нашей работы являлись анализ изменения содержания ММР-2, ММР-9 и TIMP-2 в сыворотке крови больных ХП и раком ПЖ, а также оценка их возможного значения для диагностики данных заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование количественного изменения ММР-2, ММР-9 и TIMP-2 было проведено на базе Московского клинического научно-практического центра Департамента здравоохранения г. Москвы сотрудниками отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей, лабораторий научно-диагностических и доклинических исследований в период 2014–2016 гг.

Обследованы 75 больных ХП и раком головки ПЖ. Пациенты с раком головки ПЖ вошли в *первую группу* (n = 15). Больные ХП с постнекротическими кистами ПЖ (ПНКПЖ) были выделены во *вторую группу* (n = 23). *Третья группа* обследованных включала в себя 37 больных ХП и состояла из пациентов с хроническим кальцифицирующим панкреатитом (n = 16), хроническим билиарным панкреатитом с холистэктомией в анамнезе (n = 11), хроническим идиопатическим панкреатитом (n = 10). *Группу контроля*, или *четвертую группу*, составили 13 человек без заболеваний органов пищеварения. Характеристика выделенных групп представлена в *таблице 1*.

Диагноз ХП и рака головки ПЖ был верифицирован на основании клинических, инструментальных и лабораторных данных. Рак головки ПЖ имел гистологическое подтверждение. Длительность ХП у больных с ПНКПЖ составляла от 2 до 5 лет, без кистозных образований — от 6 до 15 лет.

В крови, взятой натощак, определяли концентрации ММР-2, ММР-9 и TIMP-2 иммуноферментным методом

Таблица 1

Характеристика обследованных групп

№	Группы состав	N	Пол, n (%)		Наличие ХП	Наличие рака (локализация)
			мужской	женский		
1	РГПЖ	15	31 (41,3)	44 (58,7)	нет	да (головка ПЖ)
2	ХП с ПНКПЖ	23			да	нет
3	ХП без КО	37			да	нет
4	Контроль	13	5 (38,5)	8 (61,5)	нет	нет

Примечание. В таблицах 1, 2, 4: КО — кистозные образования; ПНКПЖ — постнекротические кисты поджелудочной железы; РГПЖ — рак головки поджелудочной железы; ХП — хронический панкреатит.

Винокурова Людмила Васильевна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: vinokurova1952@mail.ru

Гуляев Андрей Сергеевич — научный сотрудник лаборатории организации генома ФГБУН ИБГ РАН; заведующий экспериментальной клиникой лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: guliaev@genebiology.ru

Дубцова Елена Анатольевна — д. м. н., заведующая отделением патологии поджелудочной железы и желчевыводящих путей ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: e.dubtsova@mknc.ru

Смирнова Анна Вячеславна — научный сотрудник лаборатории доклинических исследований ГБУЗ МКНЦ ДЗМ; научный сотрудник лаборатории лучевых и радионуклидных технологий в экспериментальной онкологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России. 111123, г. Москва, ш. Энтузиастов, д. 86. E-mail: smirn-ova@mail.ru (Окончание. Начало см. на с. 33.)

с применением коммерческих наборов реактивов производства R&D Systems (США).

Статистический анализ различий медианных значений концентраций ММР-2, ММР-9 и ТИМР-2 при различных заболеланиях и в контроле проводили с помощью теста Краскела — Уоллиса, для множественных попарных сравнений использовали post-hoc-тест Данна с поправкой Холма. Все расчеты и визуализацию результатов выполняли в компьютерной среде для статистических расчетов R (пакеты stats, RCMR, ggplot2). Различия между группами считали статистически значимыми при значениях $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе исследования была сформулирована гипотеза о том, что развитие ХП, формирование кисты и/или опухоли

головки ПЖ являются динамическим процессом, связанным с воспалительной реактивностью ПЖ. Для уточнения правомочности данной гипотезы были отобраны наиболее значимые показатели перестройки межклеточного матрикса в области воспаления: ММР-2, ММР-9 и ингибитор (ТИМР-2).

Полученные данные представлены в *таблице 2* в виде медианы (Ме) и 25–75%-го интервала.

Учитывая данные литературы о возможности использования показателя ММР-9 в сыворотке крови в качестве маркера опухолевого роста в ПЖ [19], мы проанализировали пациентов с раком головки ПЖ (первая группа), больных ХП с ПНКПЖ и без кистозных образований (вторая и третья группы соответственно) и участников группы контроля. Как показало сравнение, изменения количества ММР-9 в сыворотке крови больных первой и третьей групп достоверно

Таблица 2

Уровни матричных металлопротеиназ и ингибитора в сыворотке крови больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы, нг/мл

Белок	Контроль (n = 13)		РГПЖ (n = 15)		Хронический панкреатит			
					без КО (n = 37)		с ПНКПЖ (n = 23)	
	Ме	25%; 75%	Ме	25%; 75%	Ме	25%; 75%	Ме	25%; 75%
ММР-2	223,0	196; 270	242,0	228,0; 274,0	257,9	212,8; 310,0	274,0	239,6; 328,0
ММР-9	356,5	256,8; 758,5	1111,4	495,5; 1793,6	911,7	564,5; 1154,4	764,5	501,0; 1138,9
ТИМР-2	125,0	120,0; 135,0	115,0	97,5; 145,0	138,8	115,0; 160,0	107,5	96,5; 127,5

Таблица 3

Результаты теста Краскела — Уоллиса у больных групп исследования в сравнении с группой контроля

Белок	Хи-квадрат	Число степеней свободы	P-величина
ММР-2	4,27	3	0,233
ММР-9	10,95	3	0,012
ТИМР-2	8,92	3	0,030

Таблица 4

Результаты post-hoc-теста Данна (Dunn's test) для попарного сравнения концентраций ММР-9 и ТИМР-2 в группах больных хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы

Пары сравнения	Статистика	P-величина
ММР-9		
ХП с ПНКПЖ — контроль	2,21	0,110
ХП с ПНКПЖ — РГПЖ	1,36	0,518
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	0,28	0,779
Контроль — РГПЖ	3,22	0,008
Контроль — ХП без КО	2,62	0,044
РГПЖ — ХП без КО	1,24	0,528
ТИМР-2		
ХП с ПНКПЖ — контроль	1,69	0,476
ХП с ПНКПЖ — РГПЖ	0,89	1,000
ХП с ПНКПЖ — ХП без КО	2,88	0,024
Контроль — РГПЖ	0,747	1,000
Контроль — ХП без КО	0,570	1,000
РГПЖ — ХП без КО	1,53	0,506

Примечание. Для коррекции р-величины использован метод Холма.

отличались от данных, полученных в группе контроля ($p = 0,008$ и $p = 0,044$ соответственно) (табл. 3, 4).

Статистически значимых различий между концентрациями MMP-2 при сравнении представленных групп найдено не было, однако изучение данного вопроса требует продолжения, так как в настоящее время серьезно обсуждается смена парадигмы разработки диагностических критериев при подозрении на рак ПЖ [24, 25]. В частности, рекомендуется проведение анализа цитологического и гистологического материалов, которые получают во время операции и/или эндоскопического обследования.

Наименьшая средняя концентрация TIMP-2 была выявлена в группе ХП и ПНКПЖ, затем в группе больных, страдающих раком головки ПЖ, а максимальная — в группе ХП без кистозных образований (см. табл. 2). При сравнении групп ХП с наличием постнекротических кист и без кист обнаружено статистически значимое уменьшение концентрации TIMP-2 у пациентов с ПНКПЖ ($p = 0,024$) (см. табл. 4). Сравнение остальных групп статистически значимых изменений концентрации не выявило.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные показывают закономерные изменения способности системы матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) и их ингибирующих белков (TIMP-2) реагировать на процесс воспаления и опухолевого роста. С учетом результатов представленного исследования встает ряд вопросов общепатологического и медицинского значения:

1) что является первым этапом в процессе опухолевой трансформации клеток ПЖ: фактор воспаления (и связанная с ним первичная трансформация клеток) или опосредованный воспалением и связанный с ним иммунный ответ, развивающийся в самой ткани, обеспечивающий выживаемость первично трансформированных клеток и их защиту по типу «опухолевого ускользания»?

2) как происходит ремоделирование межклеточных контактов в ответ на стимулы со стороны иммунной и эндокринной систем, что обеспечивает опухолевым клеткам способность к инвазии и последующему движению?

3) каким образом изменяется активность системы тканеспецифических ингибиторов при различных типах повреждения паренхимы ПЖ и опухолевом росте в этом органе, существуют ли принципиальные различия в системе сигнальных путей этих белков при воспалении, опухолевой трансформации и на более позднем этапе развития опухоли?

Все эти вопросы носят фундаментальный характер, но их решение позволит создать стратегии ранней диагностики рака ПЖ для групп риска: лиц, страдающих ХП более 6 лет и имеющих тяжелые нарушения структуры органа.

MMP выполняют важную местную регуляторную функцию: они проводят гидролиз основных белков межклеточного матрикса. MMP-9 (76,2 kDa) способствует миграции лейкоцитов. А так как она является ключевым звеном в организации стромы опухоли, ее биологические характеристики обуславливают интерес исследователей к ней как к маркеру злокачественного фенотипа опухолей [9, 10, 21]. Учитывая, что синтез MMP-9 является индуцибельным и связан с системой белков — медиаторов острой фазы воспаления, в том числе IL-1 β , IL-4, IL-10, и активаторами НКТ-клеток через систему рецепторов к липополисахаридам [24], важно установить ее место в процессе опухолевого роста.

В нашем исследовании для MMP-9 статистически значимые различия были выявлены между группами контроля

и рака головки ПЖ (первая группа), а также между группами контроля и ХП без кистозных образований длительностью от 6 до 15 лет (третья группа). Статистически значимых различий по этому показателю между первой и третьей группами найдено не было, что указывает на выраженные изменения межклеточного матрикса, связанные прежде всего с продолжительным хроническим воспалением. Данные о необходимости более детального изучения системы металлопротеиназ согласуются с опубликованными результатами исследований [11, 14, 17, 18], в которых указывается на диагностическую ценность и физиологическую значимость данной системы для прогнозирования исхода и течения заболеваний ПЖ.

MMP-2 (72 kDa) — представитель семейства желатиназ, отвечающий за поддержание клеточного гомеостаза в зоне хронического воспаления [13]. Благодаря этому белку формируется зона первичного роста соединительной ткани в ответ на альтерацию и хемокиновый сигнал стромальным компонентам матрикса. Динамику изменения концентрации MMP-2 рассматривают как возможный маркер рака предстательной железы [20]. Однако при работе с гистологическим материалом, полученным от больных раком желудка, была показана диагностическая ценность иммуногистохимического исследования образцов [3]. Таким образом, изучение MMP-2 как фактора межклеточного взаимодействия в большей степени информативно для иммуногистохимического исследования, что существенно осложнено при работе с ПЖ.

Учитывая наличие ELISA-технологии, существует возможность определять динамику изменения этого маркера межклеточного ремоделирования в сыворотке крови, что является предпочтительной лабораторной методикой. В нашей работе был использован метод количественного определения MMP-2 у обследованных пациентов. Однако статистически значимых изменений выявлено не было.

Воспалительная реакция всегда связана с изменением синтеза интегринов [22]. Между интегринными, MMP-2 и MMP-9 существует тесная взаимосвязь через систему белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF- κ B. В норме это защитный механизм, обеспечивающий постоянство клеточного состава в ткани. При воспалении происходит активация интегринных рецепторов, что изменяет интенсивность синтеза клеткой молекул MMP-2 и MMP-9. В дальнейшем это приводит к росту новых клеточных элементов в очаге повреждения целостности ткани. При опухолевом процессе активация той же системы обуславливает биодegradацию нормальных защитных барьеров в зоне первичного опухолевого роста и способствует активной инвазии клеток. Таким образом, MMP-2 и MMP-9 являются маркерами, косвенно указывающими на степень активации системы белков FAK/ILK/ERK/PI3K/NF- κ B, что позволяет оценить глубину изменения в очаге воспаления и степень трансформации клеток, в нем находящихся. Учитывая наши данные, требуется уточнить, что ХП всегда сопровождается динамическими изменениями как со стороны паренхимы, так и со стороны соединительной ткани, которая постепенно замещает паренхиматозную. Это явление формирует предпосылки к грубому изменению и самих клеток, и их микроокружения.

TIMP-2 является ингибитором MMP-2, он также связан с перестройками межклеточных контактов в процессе приспособления органа к условиям ненормального биохимического регулирования клеточного гомеостаза [4, 13]. Изменение содержания TIMP-2 в тканях определяют несколькими методами, из которых наиболее чувствителен белковый гель-электрофорез материала, полученного из образца ткани. Логично предположить, что его количество напрямую

зависит от активности воспаления и деструкции тканей ПЖ, степени фиброгенеза и организации участков трансформации, что показало выявленное в нашем исследовании различие между группами ХП с длительностью заболевания от 2 до 5 лет и от 6 до 15 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У больных с длительно текущим хроническим панкреатитом (ХП) повышается риск развития рака поджелудочной железы (ПЖ). Уровень матриксной металлопротеиназы 9-го типа

можно использовать в качестве дополнительного критерия при определении индивидуального прогноза у больных ХП. Изменения данного показателя максимальны у пациентов с раком головки ПЖ.

Оценивая результаты проведенного исследования, можно заключить, что изучение таких показателей, как система матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов, является актуальной и клинически значимой задачей в связи с возможностью их использования с диагностической и прогностической целью при раке и воспалительных заболеваниях ПЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева М. И., Варламова А. В. Подростковый алкоголизм как социальная проблема // Сб. статей: Исследование различных направлений развития психологии и педагогики / Отв. ред. А. А. Сукиасян. Уфа: Аэтерна, 2015. С. 6–8.
2. Винокурова Л. В., Дубцова Е. А., Варванина Г. Г., Агафонов М. А. Функциональная недостаточность поджелудочной железы при хроническом панкреатите различной этиологии // Эффектив. фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 44–48.
3. Гаганов Л. Е., Гуревич Л. Е., Устинова Е. И., Казанцева И. А. Экспрессия металлопротеиназ -2 и -3 в карциномах желудка при различных иммунофенотипических вариантах // Молекуляр. медицина. 2013. № 1. С. 34–37.
4. Герштейн Е. С., Короткова Е. А., Пророков В. В., Кушлинский Е. Н. Клиническое значение исследования ассоциированных с опухолью протеаз в опухолях и плазме крови больных колоректальным раком // Молекуляр. медицина. 2013. № 1. С. 49–55.
5. Недоспасов С. А. Врожденный иммунитет и его значение для биологии и медицины // Вестн. РАН. 2013. № 839 (9). С. 771–783.
6. Одицова И. Н., Писарева Л. Ф., Хряпенок А. В. Эпидемиология злокачественных новообразований в мире // Сиб. онкол. журн. 2015. № 5. С. 95–101.
7. Паклина О. В. Морфогенез хронического панкреатита и протоковой аденокарциномы поджелудочной железы: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Москва, 2009. 46 с.
8. Степанов Ю. М., Гравировская Н. Г., Скирда И. Ю., Петишко О. П. Болезни поджелудочной железы как одна из ведущих проблем гастроэнтерологии и абдоминальной хирургии (современная эпидемиология) // Гастроэнтерология. 2014. № 3. С. 7–14.
9. Ellenrieder V., Alber B., Lacher U., Hendler S. F. et al. Role of MT-MMPs and MMP-2 in pancreatic cancer progression // Int. J. Cancer. 2000. Vol. 85. N 1. P. 14–20.
10. Erkan M., Hausmann S., Michalski C. W., Fingerle A. A. et al. The role of stroma in pancreatic cancer: diagnostic and therapeutic implications // Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012. Vol. 9. N 8. P. 454–467.
11. Ghaneh P., Kawesha A., Evans J. D., Neoptolemos J. P. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. 2002. Vol. 9. N 1. P. 1–11.
12. Grivennikov S. I., Greten F. R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer // Cell. 2010. Vol. 140. N 6. P. 883–899.
13. Kurzepa J., Mądro A., Czechowska G., Kurzepa J. et al. Role of MMP-2 and MMP-9 and their natural inhibitors in liver fibrosis, chronic pancreatitis and non-specific inflammatory bowel diseases // Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 2014. Vol. 13. N 6. P. 570–579.
14. Määttä M., Soini Y., Liakka A., Autio-Harmainen H. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9, and membrane type 1-MMP in hepatocellular and pancreatic adenocarcinoma: implications for tumor progression and clinical prognosis // Clin. Cancer Res. 2000. Vol. 6. N 7. P. 2726–2734.
15. Maleski C. J. Matrix metalloproteinases (MMPs) in health and disease: an overview // Front. Biosci. 2006. Vol. 11. P. 1696–1701.
16. Medzhitov R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame // Cell. 2010. Vol. 140. N 6. P. 771–776.
17. Moz S., Basso D., Padoan A., Bozzato D. et al. Blood expression of matrix metalloproteinases 8 and 9 and of their inducers S100A8 and S100A9 supports diagnosis and prognosis of PDAC-associated diabetes mellitus // Clin. Chim. Acta. 2016. Vol. 456. P. 24–30.
18. Mroczko B., Lukaszewicz-Zajac M., Wereszczynska-Siemiatkowska U., Groblewska M. et al. Clinical significance of the measurements of serum matrix metalloproteinase-9 and its inhibitor (tissue inhibitor of metalloproteinase-1) in patients with pancreatic cancer: metalloproteinase-9 as an independent prognostic factor // Pancreas. 2009. Vol. 38. N 6. P. 613–618.
19. Ohuchida K., Ohtsuka T., Mizumoto K., Hashizume M. et al. Рак поджелудочной железы: клиническая значимость биомаркеров // Вестн. клуба панкреатологов. 2014. № 2. С. 27–30.
20. Roy R., Zurakowski D., Wischhusen J., Frauenhoffer C. et al. Urinary TIMP-1 and MMP-2 levels detect the presence of pancreatic malignancies // Br. J. Cancer. 2014. Vol. 111. N 9. P. 1772–1779.
21. Shi C., Washington M. K., Chaturvedi R., Drosos Y. et al. Fibrogenesis in pancreatic cancer is a dynamic process regulated by macrophage-stellate cell interaction // Lab. Invest. 2014. Vol. 94. N 4. P. 409–421.
22. Stivarou T., Patsavoudi E. Extracellular molecules involved in cancer cell invasion // Cancers (Basel). 2015. Vol. 7. N 1. P. 238–265.
23. Taylor B. Carcinoma of the head of the pancreas versus chronic pancreatitis: diagnostic dilemma with significant consequences // World J. Surg. 2003. Vol. 27. N 11. P. 1249–1257.
24. Vandooren J., Van den Steen P. E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (MMP-9): the next decade // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol. 2013. Vol. 48. N 3. P. 222–272.
25. Zhai L. L., Cai C. Y., Wu Y., Tang Z. G. Correlation and prognostic significance of MMP-2 and TFPI-2 differential expression in pancreatic carcinoma // Int. J. Clin. Exp. Pathol. 2015. Vol. 8. N 1. P. 682–691. 

Библиографическая ссылка:

Винокурова Л. В., Варванина Г. Г., Смирнова А. В., Гуляев А. С. и др. Особенности изменений матриксных металлопротеиназ при заболеваниях поджелудочной железы // Доктор.Ру. 2017. № 2 (131). С. 33–37.