Сведения об авторах:

Гумеров Рамиль Айтбаевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры детской хирургии с курсом ИДПО, зав. отделением лучевой диагностики; тел.: (8347)2290811, 89639056575; e-mail: pedsurg@bk.ru

Гумеров Айтбай Ахметович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой; тел.: (8347)2290811, 89639056575; e-mail: pedsurg@bk.ru

Псянчин Тимур Сантимирович, кандидат медицинских наук, зав. отделением травматологии и ортопедии; тел.: (8347)2290821; e-mail: rdkb-ufa@mail.ru

Игнатъев Алексей Юрьевич, врач-травматолог; тел.: (8347)2290821; e-mail: rdkb-ufa@mail.ru

Хидиятов Ильдар Ишмурзович, доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой оперативной хирургии и топографической анатомии; тел.: 89273037529; e-mail: hidiatoff.ildar@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 616.5-006.81

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13054>

ISSN – 2073-8137

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

И. А. Новикова, Е. Ф. Комарова, В. В. Позднякова, М. И. Максимова,
Е. П. Ульянова, А. О. Гранкина, И. Р. Дашкова, Л. Н. Ващенко

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
Ростов-на-Дону, Россия

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TISSUE EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES OF BENIGN AND MALIGNANT MELANOCYTIC NEOPLASMS OF THE SKIN

Novikova I. A., Komarova E. F., Pozdnyakova V. V., Maksimova M. I.,
Ulyanova E. P., Grankina A. O., Dashkova I. R., Vashchenko L. N.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Изучена экспрессия матриксных металлопротеиназ (MMP-2 и MMP-9) в ткани доброкачественных (невусы, диспластические невусы) и злокачественных пигментных новообразований кожи у 60 пациентов с помощью иммуногистохимического метода.

Экспрессия MMP-9 в клетках меланомы в 6 и 2,9 раза превышала экспрессию в невусах и диспластических невусах. Экспрессия MMP-2 была максимальной в диспластических невусах и превышала в 1,4 раза значения экспрессии в невусах ($p < 0,05$); достоверной разницы значений экспрессии MMP-2 между диспластическими невусами и меланомой не выявлено. Таким образом, показаны достоверные различия по уровню экспрессии MMP-9 с динамикой усиления показателя в ряду «невус – диспластический невус – меланома». Более выраженная интенсивность окрашивания обеих MMP (с преобладанием сильно- и умеренно позитивных реакций) была характерна для тканей злокачественных новообразований кожи.

Ключевые слова: невус, диспластический невус, меланома, матриксные металлопротеиназы-2 и 9

Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) in tissues of benign (nevi, dysplastic nevus) and malignant skin pigmentation neoplasms in 60 patients by immunohistochemical method was studied.

MMP-9 expression in melanoma cells was 6 and 2.9 times higher than in nevi and dysplastic nevi. MMP-2 expression was maximal in dysplastic nevi and exceeded expression values in nevi by 1.4 times ($p < 0.05$); there was no significant difference in the expression of MMP-2 between dysplastic nevi and melanoma. Thus, significant differences in the expression level of MMP-9 with the dynamics of the index increase in the «nevus – dysplastic nevus – melanoma» series are shown. A more pronounced intensity of staining of both MMPs (with a predominance of strongly and moderately positive reactions) was characteristic of tissues of the malignant neoplasms of the skin.

Keywords: nevus, dysplastic nevus, melanoma, matrix metalloproteinases-2 and 9

Для цитирования: Новикова И. А., Комарова Е. Ф., Позднякова В. В., Максимова М. И., Ульянова Е. П., Гранкина А. О., Дашкова И. Р., Ващенко Л. Н. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТКАНЕВОЙ ЭКСПРЕССИИ МАТРИКСНЫХ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(2):376-379. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13054>

For citation: Novikova I. A., Komarova E. F., Pozdnyakova V. V., Maksimova M. I., Ulyanova E. P., Grankina A. O., Dashkova I. R., Vashchenko L. N. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF TISSUE EXPRESSION OF MATRIX METALLOPROTEINASES OF BENIGN AND MALIGNANT MELANOCYTIC NEOPLASMS OF THE SKIN. *Medical News of North Caucasus*. 2018;13(2):376-379. (In Russ.). DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13054>

MMP – матриксные металлопротеиназы

Важность изучения меланоцитарных опухолей и пигментных поражений кожи определяется их связью со злокачественной меланомой. Меланома кожи является одной из наиболее неблагоприятно протекающих и плохо поддающихся лечению злокачественных опухолей [1].

Большинство доброкачественных меланоцитарных поражений кожи не имеют клинического значения. Среди разнообразных доброкачественных пигментобразующих опухолей кожи – «невусов» – большинство имеют доброкачественное развитие и с возрастом склонны к инволюции, а другие, такие как диспластический невус, относятся к предмеланомным новообразованиям [2, 3]. В проспективном исследовании было показано, что из 526 пациентов с диспластическими невусами в 37 % наблюдений была обнаружена 3 степень дисплазии, что указывает на потенцию этих доброкачественных новообразований к малигнизации [4].

Известно, что матриксные металлопротеиназы (ММР) играют ключевую роль в инициации процессов ангиогенеза, инвазии и метастазирования [5]. Эти протеиназы влияют на миграцию, дифференцировку и пролиферацию опухолевых клеток. Кроме того, исследования, выполненные в последние годы, позволили открыть новые функции ММР в опухолевой прогрессии: участие в выходе депонированных факторов роста, расщепление некоторых биоактивных молекул с образованием веществ с новыми биологическими свойствами, мощный ангиогенный эффект, поддержание жизнеспособности опухолевых клеток [6]. Ряд исследований продемонстрировали, что высокий уровень экспрессии и активности желатиназ наблюдается в опухолях человека различных локализаций, таких как рак легкого, рак толстой кишки, поджелудочной железы, желудка, мочевого пузыря, почки, яичника, пищевода, тела матки, опухоли головы и шеи [7].

Экспрессия металлопротеиназ обнаружена также в тканях меланомы кожи [8]. Было показано, что содержание ММР-9 в клетках меланомы кожи увеличивается по мере прогрессирования уровня инвазии по Кларку с максимальными значениями при IV–V уровне. При этом экспрессия ММР-9 в невусах в 3 раза ниже, чем в тканях меланомы кожи. Подтверждением участия ММР-9 в процессах инвазии злокачественных меланоцитарных клеток является снижение экспрессии фермента при его ингибировании. В условиях *in vivo* (экспериментальная модель меланомы мышей) ингибирование ММР-9 приводило к развитию антиметастатического эффекта и увеличению продолжительности жизни животных на 37 % [9].

М. Б. Аксененко и Т. Г. Рукша обнаружили повышенную экспрессию ММР-2 в клетках меланомы кожи с различием в уровне фермента в ядре и цитоплазме; была отмечена связь между ядерной экспрессией ММР-2 в опухолевых клетках и более благоприятным прогнозом пациентов по сравнению с цитоплазматическим типом экспрессии фермента.

Целью нашей работы явилось исследование тканевой экспрессии металлопротеиназ 2 и 9 типов (ММР-2 и ММР-9) в тканях доброкачественных (невусы, диспластические невусы) и злокачественных пигментных новообразований кожи.

Материал и методы. В исследование были включены 60 пациентов в возрасте от 21 до 49 лет с пигментными новообразованиями кожи, из которых 30 больных меланомой (T1-3N0-1M0) и 30 – с невусами, включая 21 пациента с диспластическими невусами. Невусы, взятые для исследования, располагались на коже туловища, конечностей, лица и шеи. Их размеры по длине колебались от 5 до 25 мм, по ширине – от 2 до 18 мм, по толщине – от 2 до 8 мм. Меланомы, взятые для исследования у 11 больных, располагались на коже спины и нижних конечностей. Их размеры по длине колебались от 1,3 до 8,5 мм, по ширине – от 1,0 до 2,5 мм, при поверхностно-распространяющейся меланоме толщина по Бреслоу составляла от 1,3 до 7,0 мм, при узловой меланоме кожи толщина по Бреслоу – от 1,0 до 3,5 мм, уровень инвазии по Кларку составил от II до IV.

Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков, предназначенных для стандартного морфологического исследования, с помощью поликлональных антител ММР-2 (Spring Bioscience, США) в разведении 1:250 и ММР-9 (Diagnostic BioSystems, Нидерланды) в разведении 1:200. Оценку экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях зрения, а количество позитивных клеток подсчитывали на 1000 клеток. Интенсивность окрашивания оценивали по критериям: 10–25 % позитивно окрашенных клеток – слабо позитивная реакция (+); 26–50 % – умеренно позитивная (++) ; >50 % – сильно позитивная реакция (+++).

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты и обсуждение. При оценке иммуногистохимической реакции экспрессии матриксных металлопротеиназ была выявлена повышенная экспрессия ММР-2 в цитоплазме клеток во всех исследованных группах: как в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями, что составило 30 % (9 из 30 случаев), так и в группе с меланомой, где она также составила 30 % (9 из 30 случаев). Внутри группы с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями распределение было следующим: с диспластическими невусами в 66,7 % (6 случаев из 9), с невусами в 14,3 % (3 случая из 21). Наибольшая экспрессия ММР-2 наблюдалась в клетках диспластических невусов, что было достоверно выше, чем экспрессия этого показателя в тканях невусов без дисплазии. Разница между группами «диспластический невус – меланома» и «невус – меланома» была статистически не достоверна ($p \geq 0,05$).

При анализе экспрессии MMP-9 увеличенное накопление маркера в цитоплазме клеток было выявлено в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями, что составило 36,7 % (11 из 30). Внутри группы с доброкачественными новообразованиями основная доля принадлежала диспластическим невусам – 77,8 % (7 случаев из 9). В группе с невусами было отмечено всего лишь 19 % (4 из 21) и процент положительно окрашенных клеток составлял от 3 до 30. Наибольшая экспрессия MMP-9 наблюдалась в клетках меланомы. Разница между группами меланомы и диспластических невусов была статистически достоверна ($p < 0,05$).

Интенсивность реакции MMP-2 (рис. 1) слабо позитивная (+) наблюдалась в клетках доброкачественных меланоцитарных новообразований в 13 случаях из 30 от общего количества в группе, из них на долю невусов пришлось 62 % (13 из 21 случая), на долю диспластических невусов – 0. В группе с меланомой данная интенсивность отмечалась у 5 пациентов из 30. Умеренно позитивная реакция (++) была отмечена в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями в 11 случаях из 30, где на долю невусов пришлось 28,6 % (6 случаев из 21), на долю диспластических невусов – 55,6 % (у 5 из 9 пациентов). В группе с меланомой умеренно позитивная реакция наблюдалась у 10 пациентов из 30. Сильно позитивная (+++) реакция наблюдалась в 15 случаях из 30 в группе с меланомой, тогда как в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями – в 6 из 30, где на долю диспластических невусов пришлось 44,4 % (4 из 9), а на долю невусов – 9,5 % (2 из 21).

Рис. 1. Интенсивность реакции MMP-2 (%) в ткани больных с доброкачественными новообразованиями и меланомой

Интенсивность реакции MMP-9 слабо позитивная (+) наблюдалась в клетках доброкачественных меланоцитарных новообразований в 18 случаях из 30, при этом на долю невусов пришлось 76 % (16 случаев из 21), на долю диспластических невусов – 22,2 %

(2 из 9). В группе с меланомой данная интенсивность была отмечена у 10 пациентов из 30. Умеренно позитивная (++) реакция наблюдалась в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями в 12 случаях из 30, внутри группы распределение было следующим: с невусами – 24 % (5 случаев из 21), с диспластическими невусами – 78 % (7 случаев из 9). В группе с меланомой данная реакция отмечалась в 20 случаях из 30. Сильно позитивная (+++) реакция отсутствовала во всех группах больных (рис. 2).

Рис. 2. Интенсивность реакции MMP-9 (%) в ткани больных с доброкачественными новообразованиями и меланомой

При анализе полученных результатов было выявлено, что сильно позитивная (+++) интенсивность окрашивания MMP-2 в клетках группы с меланомой по сравнению с группой доброкачественных меланоцитарных новообразований была выше в 2,5 раза. Преобладание умеренно позитивной (++) реакции и слабо позитивной (+) наблюдалось в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями по сравнению с группой меланомы в 1,1 и 2,6 раза соответственно.

Было показано, что сильно позитивная (+++) реакция MMP-9 отсутствовала во всех группах. Умеренно позитивная (++) интенсивность окрашивания MMP-9 в группе с меланомой превышала данный показатель в группе доброкачественных меланоцитарных новообразований в 1,7 раза. В 1,8 раза чаще слабо позитивная (+) интенсивность окрашивания к MMP-9 встречалась в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями по сравнению с группой меланомы.

Заключение. Показаны достоверные отличия в уровне экспрессии MMP-9 с динамикой усиления показателя в ряду «невус – диспластический невус – меланома». Более выраженная интенсивность окрашивания обеих MMP (с преобладанием сильно- и умеренно позитивных реакций) была характерна для тканей злокачественных новообразований кожи в сравнении с доброкачественными.

Литература/References

1. Златник Е. Ю., Бахтин А. В., Кочуев С. С. [и др.]. Факторы локального клеточного иммунитета при меланоме кожи. *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5. Режим доступа: <http://scienceeducation.ru/21801>. Ссылка активна на 17.05.2018. [Zlatnik Ye. Yu., Bakhtin A. V., Kochuyev S. S., Novikova I. A., Selyutina O. N., Nepomnyashchaya Ye. M., Przhedetsky Yu. V., Pozdnyakova V. V., Zakharova N. A. Factors of local cellular immunity in skin melanoma. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2015;5. Available at: <http://scienceeducation.ru/21801>. Accenssed May 17, 2018. (In Russ.)].

2. Новикова И. А., Максимова Н. А., Позднякова В. В. [и др.]. Некоторые иммуногистохимические особенности меланоцитарных образований кожи. *Современные проблемы науки и образования*. 2016;5. Режим доступа: <http://scienceeducation.ru/25132>. Ссылка активна на 17.05.2018. [Novikova I. A., Maksimova N. A., Pozdnyakova V. V., Maksimova M. I., Ilchenko M. G., Ulyanova Ye. P., Grankina A. O. Some immunohistochemical features of cutaneous melanocytic lesions. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. – *Modern problems of science and education*. 2016;5. Available at: <http://scienceeducation.ru/25132>. Accenssed May 17, 2018. (In Russ.)].

3. Сергеев Ю. В., Ильина Е. Э., Червонная Л. В. Диспластический невус, как предшественник меланомы. Пути его исследования и диагностики. Материалы 3 форума медицины и красоты НАДК. М., 2010. Режим доступа: <http://dermatology.ru/2077-3544>. Ссылка активна на 17.05.2018. [Sergeyev Yu. V., Ilyina Ye. E., Chervonnaya L. V. Dysplastic nevus as a melanoma precursor. Ways of its research and diagnostics. Materialy 3 foruma meditsiny i krasoty NADK. M., 2010. Available at: <http://dermatology.ru/2077-3544>. Accessed May 17, 2018. (In Russ.)].
4. Шевченко А. Н., Кит О. И., Комарова Е. Ф. [и др.]. Особенности тканевой экспрессии ферментов протеолиза внеклеточного матрикса и их ингибиторов больных раком мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2017;13(2):96-103. [Shevchenko A. N., Kit O. I., Komarova Ye. F., Nikipelova Ye. A., Demidova A. A., Pakus D. I., Filatova Ye. V., Khomutenko I. A. Characteristics of tissue expression of extracellular matrix proteolytic enzymes and their inhibitors in patients with bladder cancer. *Onkourologiya. – Oncourology*. 2017;13(2):96-103. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2017-13-2-96-103>
5. Rundhaug J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J. Cell Mol. Med.* 2005;9(2):267-285 <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2005.tb00355.x>
6. Stellas D., Hamidieh A. El, Patsavoudi E. Monoclonal antibody 4C5 prevents activation of MMP2 and MMP9 by

- disrupting their interaction with extracellular HSP90 and inhibits formation of metastatic breast cancer cell deposits. *BMC cell biology*. 2010;11(1):51.
7. Bauvois B. New facets of matrix metalloproteinases MMP-2 and MMP-9 as cell surface transducers: outside-in signaling and relationship to tumor progression. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*. 2012;1825(1):29-36.
8. Аксененко М. Б., Рукша Т. Г. Экспрессия матриксной металлопротеиназы-2 в ядрах опухолевых клеток меланомы кожи. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2014;3:65-71. [Aksenenko M. B., Ruksha T. G. Features of matrix metalloproteinase-2 expression in the nuclei of tumor cells of a skin melanoma. *Vestnik dermatologii i venerologii. – Vestnik of dermatology and venereology*. 2014;3:65-71. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.25208/0042-4609-2014-0-3>
9. Аксененко М. Б., Шестакова Л. А., Рукша Т. Г. Особенности метастазирования перевиваемой меланомы B16 после ингибирования активности ММП-9. *Сибирский онкологический журнал*. 2012;49(1):31-35. [Aksenenko M. B., Shestakova L. A., Ruksha T. G. Features of metastasis of transplanted B16 melanoma after inhibition of MMP-9. *Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal. – Sibirskiy onkologicheskyy zhurnal*. 2012;49(1):31-35. (In Russ.)].

Сведения об авторах:

Новикова Инна Арнольдовна, кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории иммунофенотипирования опухолей; тел.: 88632001000; e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Комарова Екатерина Федоровна, доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник; тел.: 8928777523; e-mail: katitako@gmail.com

Позднякова Виктория Вадимовна, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог; тел.: 88632001000; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Максимова Мария Игоревна, аспирант; тел.: 88632001000; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Ульянова Елена Петровна, научный сотрудник; тел.: 89064248556; e-mail: uljanova_elena@lenta.ru

Гранкина Анастасия Олеговна, младший научный сотрудник; тел.: 89198791661; e-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Дашкова Ирина Рудольфовна, доктор медицинских наук, профессор, врач-онколог; тел.: 88632001000; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Ващенко Лариса Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, зав. отделением; тел.: 88632001000; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

© Коллектив авторов, 2018

УДК 618.145-007.415-07

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13055>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ IL-1 α , IL-1 β И IL-1 α НА РАЗВИТИЕ МУЖСКИХ ГАМЕТ В НОРМЕ И ПРИ ГИПОСПЕРМАТОГЕНЕЗЕ

Г. А. Демяшкин¹, Е. А. Коган¹, А. Б. Ходжаян², Н. Г. Кульченко³,
Т. А. Демур¹, М. Г. Гевандова², В. А. Шитов⁴

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Россия

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия

³ Российский университет дружбы народов, Москва

⁴ Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

INFLUENCE OF INTERLEUKINES IL-1 α , IL-1 β AND IL-1 α ON DEVELOPMENT OF MALE GAMETE IN NORM AND HYPOSPERMATOGENESIS

Demyashkin G. A.¹, Kogan E. A.¹, Khodzhayan A. B.², Kulchenko N. G.³,
Demura T. A.¹, Gevandova M. G.², Shitov V. A.⁴

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medicine University, Russia

² Stavropol State Medial University, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

⁴ Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Мужская фертильность опирается на сложную внутриклеточную сигнализацию во время сперматогенеза. Влияние IL-1 и его гомологов на течение сперматогенеза активно исследуется. Тем не менее недостаточно изучена его роль при идиопатическом бесплодии и особенно в фазе гипосперматогенеза. Цель исследования: оценка экспрес-