



ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА

А.И.Тарасенко¹, А.Н.Росоловский^{2*}, О.Л.Березинец², Д.А.Дурнов²,
Э.Б.Попыхова², В.М.Попков²

1. ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
2. ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

Резюме

Цель исследования. Определение ассоциации отдельных биомолекулярных маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 с риском инвазии и метастазирования опухоли в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при различных видах оперативного лечения ПКР.

Материалы и методы. В исследование проспективно включены медицинские данные 60 больных раком почки с T₁₋₃N₀M₀, получавших хирургическое лечение в клинике урологии КБ им. С.П.Миротворцева СГМУ с 2016 по 2019 гг. Пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – 20 пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы; 2-я группа – 20 пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия лапароскопическим доступом; 3-я группа – 20 больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия люмботомическим доступом. У всех пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании. Всем пациентам в раннем (7-10-е сутки) и отдаленном послеоперационном периоде (через 1 и 2 года) методом твердофазного ИФА, на анализаторе StatFax 4200 с использованием наборов реактивов eBiosense и Cloud-Clone Corp произведено исследование концентрации в сыворотке крови маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1.

Результаты. Во всех группах больных ПКР выявлено исходное повышение концентрации MMP-9 по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). По результатам проведенного ROC анализа данный показатель обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе. Наибольшую чувствительность и специфичность для выявления прогрессирования опухоли продемонстрировали матриксные металлопротеиназы: MMP-2 – чувствительность 96 %, специфичность 67 % (точка отсечения 357,5 нг/мл) и MMP-9 – чувствительность 87,5 % и специфичность 62 % (точка отсечения 958 нг/мл). При этом TIMP-1 показал менее значимые показатели – чувствительность специфичность (74 % и 60 % соответственно) с точкой отсечения 0,49 нг/мл.

Заключение. Маркером неблагоприятного прогноза в отношении прогрессирования ПКР является MMP-2 и MMP-9 в сыворотке крови. Повышенные уровни MMP-9 в сыворотке крови больных ПКР до и после различных видов оперативного лечения отражают индивидуальные особенности организма пациента и опухолевого процесса. Динамическое наблюдение за уровнем маркеров онкогенеза у больных ПКР позволяет применять персонализированный подход к выбору объема и методу оперативного лечения ПКР.

Ключевые слова:

почечно-клеточный рак, MMP-9, MMP-2, TIMP-1, резекция почки, биомаркеры, маркеры почечной функции.

Для цитирования

Тарасенко А.И., Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Дурнов Д.А., Попыхова Э.Б., Попков В.М. Прогностическая ценность MMP-2, MMP-9, TIMP-1 при оперативном лечении локализованного почечно-клеточного рака. Исследования и практика в медицине. 2021; 8(2): 62-74.
<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-6>

Для корреспонденции

Росоловский Антон Николаевич – д.м.н., заместитель директора, доцент кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация.

Адрес: 410012, Российская Федерация, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

E-mail: rossol@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>

SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930

ResearcherID: AAD-4866-2021

Scopus Author ID: 57203353149

Информация о финансировании. Финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Получено 14.04.2021, Рецензия (1) 26.04.2021, Рецензия (2) 05.05.2021, Опубликовано 21.06.2021

PREDICTIVE VALUE OF MMP-2, MMP-9, TIMP-1 IN SURGICAL TREATMENT OF LOCALIZED RENAL CELL CANCER

A.I.Tarasenko¹, A.N.Rossolovskiy^{2*}, O.L.Berezinets², D.A.Durnov², E.B.Popyhova², V.M.Popkov²

1. I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8/2 Trubetskaya str., Moscow 119991, Russian Federation

2. Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. To determine the association of individual biomolecular markers of oncogenesis MMP-2, MMP-9 and the inhibitor of metalloproteinases TIMP-1 with the risk of tumor invasion and metastasis in the early and late post-operative period in various types of surgical treatment of RCC.

Materials and methods. The study prospectively included medical data of 60 patients with kidney cancer with T₁₋₃N₀M₀ who received surgical treatment at the Urology Clinic of the S.R.Mirotvortsev Design Bureau of the SSMU from 2016 to 2019. The patients were divided into 3 groups: 1st group included 20 patients who underwent kidney resection for elective indications, with tumors of the renal parenchyma; 2nd group – 20 patients who underwent radical nephrectomy by laparoscopic approach; Group 3-20 patients who underwent radical nephrectomy with lumbotomy access. All patients being in the early (7-10th day) and long-term postoperative period (after 1 and 2 years) by solid-phase ELISA, on a StatFax 4200 analyzer using eBiosence and Cloud-Clone Corp reagent kits, a study was made on the basis of the concentration in the blood serum of markers of oncogenesis MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 metalloproteinase inhibitor

Results. In all groups of patients with RCC, an initial increase in the concentration of MMP-9 was revealed compared to the control ($p \leq 0.05$). According to the results of the ROC analysis, this indicator has a high specificity and sensitivity in terms of predicting RCC at the preoperative stage. The highest sensitivity and specificity for detecting tumor progression was demonstrated by matrix metalloproteinases: MMP-2 – sensitivity 96 %, specificity 67 % (cut-off point 357.5 pg/ml) and MMP-9 – sensitivity 87.5 % and specificity 62 % (cut-off point 958 ng/ml). At the same time, TIMP-1 showed less significant indicators – sensitivity and specificity (74 % and 60 %, respectively) with a cut-off point of 0.49 ng/ml.

Conclusion. Serum MMP-2 and MMP-9 are a marker of a poor prognosis for the progression of RCC. Elevated levels of MMP-9 in the blood serum of RCC patients before and after various types of surgical treatment reflect the individual characteristics of the patient's body and the tumor process. Dynamic monitoring of the level of markers of oncogenesis in patients with RCC allows a personalized approach to the choice of the scope and method of surgical treatment of RCC

Keywords:

renal cell carcinoma, MMP-9, MMP-2, TIMP-1, kidney resection, biomarkers, markers of renal function.

For citation

Tarasenko A.I., Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L., Durnov D.A., Popyhova E.B., Popkov V.M. Predictive value of MMP-2, MMP-9, TIMP-1 in surgical treatment of localized renal cell cancer. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2021; 8(2): 62-74. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2021-8-2-6>

For correspondence

Anton N. Rossolovskiy – Dr. Sci. (Med.), deputy director, associate professor of the department of Urology at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation.

Address: 112 Bolshaya Kazachya str., Saratov 410012, Russian Federation

E-mail: rossol@list.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>

SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930

ResearcherID: AAD-4866-2021

Scopus Author ID: 57203353149

Information about funding. No funding of this work has been held.

Conflict of interest. Authors report no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 85 % всех случаев рака почек, и в последние два десятилетия его выявляемость непрерывно растет, занимая одно из ведущих мест по темпу прироста среди опухолевых заболеваний мочеполовой системы [1, 2]. Источником ПКР служат эпителиальные клетки почечных канальцев, при этом светлоклеточная почечно-клеточная карцинома является преобладающим патологическим подтипом. Поскольку данный тип ПКР нечувствителен к традиционной лучевой терапии или химиотерапии, а таргетная терапия метастатического почечно-клеточного рака (мПКР) имеет определенные ограничения в доступности, основным методом лечения светлоклеточной почечно-клеточной карциномы остается радикальная нефрэктомия или резекция почки [3]. На ранней стадии развития заболевания ПКР как правило протекает бессимптомно, но при этом примерно у трети пациентов на момент постановки диагноза имеются отдаленные метастазы [4]. Хотя оперативное лечение улучшает 5-летнюю выживаемость пациентов с ранней стадией ПКР, у 20-40 % пациентов развиваются местные рецидивы или отдаленные метастазы после операции [5, 6].

Общепризнанными прогностическими факторами ПКР являются соматический статус пациента по шкале Карновского, гистологический тип опухоли и стадия заболевания [7]. При этом на выживаемость больных после оперативного лечения ПКР влияет размер опухоли, который коррелирует с более высокой распространенностью метастазов. Так, при размере опухолевого узла >7 см (T_2) в 40,4 % случаев была выявлена инфильтрация перипельвикальной жировой ткани, а в 53,9 % – инфильтрация синусовой и паранефральной жировой клетчатки [7]. Вместе с тем пациенты со светлоклеточной почечно-клеточной карциномой небольших размеров также подвержены риску синхронного метастазирования. Стратификация по увеличению размера опухоли 1 см показала, что частота метастазирования возрастала с увеличением размера опухоли: 4,8 % при 1,0 см или меньше, с дальнейшим последовательным ростом до 18,4 % при размере от 6,1 до 7,0 см ($p < 0,001$) [8].

Помимо углубления существующих представлений о развитии ПКР, продолжение исследований в области патофизиологии данного процесса является основой для разработки современных методов диагностики, лечения и профилактики этого заболевания [9]. Фундаментальным аспектом развития рака и ключевым событием в регуляции пролиферации и метастазирования опухолей является протеолитическая деградация базальной мембраны. Инвазия базальной мембраны проходит через серию дискретных шагов,

приводящих к деградации матрикса в базальной мембране, тесно связанной с активностью различных подтипов MMP и соответствующих тканевых ингибиторов матриксной металлопротеиназы [10].

Эндогенными ингибиторами MMP является группа структурно консервативных белков, названных тканевыми ингибиторами матриксных металлопротеиназ (Tissue Inhibitor of Metalloproteinase (TIMP)). Несмотря на одинаковую третичную конфигурацию, TIMP сильно различаются по своей селективности к MMP (TIMP-1 до -4) [11]. Динамика изменений MMP и их ингибиторов на клеточном уровне могут с достаточной точностью регистрироваться в биологических средах организма, что позволяет использовать концентрации данных биомаркеров в сыворотке крови в качестве простого неинвазивного инструмента для диагностики и мониторинга рака. Экспрессия и участие нескольких MMP и TIMP-1 в прогрессировании почечно-клеточной карциномы человека были определены в ряде исследований, которые, однако, продемонстрировали противоречивые результаты относительно их вклада в патоморфологический процесс и прогноз заболевания [12-15].

К наиболее изученным ферментам, разрушающим матричные белки, относятся матриксные металлопротеиназы 2-го и 9-го типов (MMP-2 и MMP-9). MMP-2 – протеолитический фермент коллагена IV типа, который является основным и специфическим белком матрикса базальной мембраны [14]. Её разрушение под действием MMP-2 является ключевым этапом для инвазивного клеточного роста. MMP-9 – один из важнейших ферментов, который участвует в процессах инвазии и метастазирования. Ряд авторов считают MMP-9 критическим причинным фактором (триггером) опухолеиндуцированного ангиогенеза [16]. Доказано, что у MMP-9 имеется сильная корреляция между увеличенной экспрессией гена, стадией опухоли и её агрессивностью [17]. В ряде работ продемонстрировано, что увеличенные показатели MMP-9 при ПКР соотносились с худшим прогнозом заболевания, включая сокращение сроков канцерспецифической выживаемости пациента [18].

В настоящее время продолжается поиск неинвазивных высокоэффективных молекулярных биомаркеров прогрессирования онкогенеза. Увеличение доступности подобных биомаркеров, сравнимых по своей информативности с морфологическими данными, способствовало бы их широкому использованию в клинической практике, создавая основу персонализированного подхода к терапии больных ПКР.

Цель исследования: определение ассоциации отдельных биомолекулярных маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1 с риском инвазии и метастазирования

опухоли в раннем и отдаленном послеоперационном периоде при различных видах оперативного лечения ПКР.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование проспективно включены медицинские данные 60 больных раком почки с $T_{1-3}N_0M_0$, получавших хирургическое лечение в клинике урологии КБ им. С.П.Миротворцева СГМУ с 2016 по 2019 гг.

Основной группой являлись 20 (33,3 %) пациентов, подвергнутых резекции почки по элективным показаниям, с опухолями почечной паренхимы, локализация и размеры которых определяли техническую сложность органосохраняющих вмешательств и соответствовали нефрометрическому индексу 4-6 баллов по шкале PADUA и/или 4-9 баллов по шкале RENAL. Во 2-ю группу вошли 20 пациентов, которым была выполнена радикальная нефрэктомия лапароскопическим доступом. Третью группу составили 20 (33,3 %) больных, которым была выполнена радикальная нефрэктомия люмботомическим доступом. Группу контроля составили 15 здоровых добровольцев, у которых не выявлено хронического заболевания почек. Выявленные опухоли почек у пациентов 2-й и 3-й групп соответствовали нефрометрическому индексу 4-8 баллов по шкале PADUA и/или 6-11 баллов по шкале RENAL.

Медиана возраста 60 больных, вошедших в исследование, составила 57,8 (41-77) года. Соотношение мужчин и женщин – 1,2:1. При обследовании у всех пациентов были диагностированы опухоли почечной паренхимы (справа – 37 (61,6 %), слева – 23 (38,4 %)). В первой группе преобладали новообразования среднего сегмента (34 (56,7 %)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имели место в 14 (23,3 %) и 12 (20 %) наблюдениях соответственно. У пациентов, которым выполняли резекцию почки, большинство опухолей выходило за полюсную линию (12 (60 %)), в том числе более чем на 50 % (5 (25 %)). Медиана диаметра опухолевых очагов составила 3,41 (2,0-5,2)

см. Среди больных 1-ой группы категория со стадией T_{1a} диагностирована у 14 (70 %), cT_{1b} – у 6 (30 %) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов не выявлено ни у одного больного.

Во 2-й и 3-ей группе также преобладали новообразования среднего сегмента (48 (80 %)), опухоли верхнего и нижнего полюсов почки имели место в 8 (13,3 %) и 4 (6,7 %) наблюдениях соответственно. У пациентов, которым выполняли нефрэктомию, большинство опухолей располагалось интрапаренхиматозно, в непосредственной близости от магистральных сосудов. Медиана диаметра опухолевых очагов составила 4,64 (от 3,0 до 7,7) см.

Категория больных со стадией T_1 составила 41 (68,2 %) человек, с T_2 стадией – 11 (18,2 %), стадия T_3 диагностирована у 8 (13,6 %) пациентов. Регионарных и отдаленных метастазов на дооперационном этапе не выявлено ни у одного больного.

Всем пациентам в раннем (7-10-е сутки) и отдаленном послеоперационном периоде (через 1 и 2 года) методом твердофазного ИФА на анализаторе StatFax 4200 с использованием наборов реактивов eBiosense и Cloud-Clone Corp. произведено исследование концентрации в сыворотке крови маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и ингибитора металлопротеиназ TIMP-1.

Всем пациентам основной группы выполнили лапароскопическую резекцию/энуклеацию почки. В 4-х (20 %) случаях резекционный этап производили без пережатия почечных сосудов, в 16-ти (80 %) – в условиях тепловой ишемии почечной паренхимы (путем временного пережатия почечной артерии), медиана длительности которой составила 21 мин. (10-32 мин.). Энуклеация выполнена в 6-ти (30 %), резекция – в 14-ти (70 %) случаях. Резекция элементов собирательной системы потребовалась в ходе 4-х (20 %) операций. Для осуществления гемостаза формировали гемостатические швы, при необходимости дополнительно использовали электрокоагуляцию и тканевой герметик. Вскрытые элементы собирательной системы герметично ушивали.

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемых групп больных
Table 1. Clinical characteristics of the study groups

Группы больных / Patients' groups	Пол / Sex		Средний возраст / Average age	СКФ / GFR	PADUA
	М / M	Ж / F			
Резекция почки лапароскопическим доступом / Laparoscopic kidney resection	11	9	52,6	76	4-5
Нефрэктомия лапароскопическим доступом / Laparoscopic nephrectomy	12	8	64,3	66	5-8
Открытая нефрэктомия / Open nephrectomy	13	7	58,6	77	4-8

Всем пациентам 2-й и 3-й групп выполнена радикальная нефрэктомия (открытая – 20, лапароскопическая – 20). У пациентов, которым было выполнено оргауноносящее оперативное лечение, чаще всего

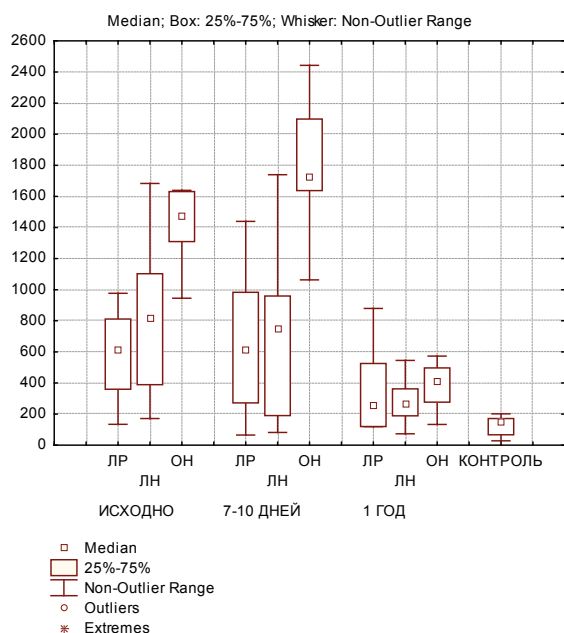


Рис. 1. Содержание MMP-9 в сыворотке крови больных ПКР на разных сроках после оперативного лечения.

Fig. 1. The content of MMP-9 in the blood serum of patients with RCC at different periods after surgical treatment.

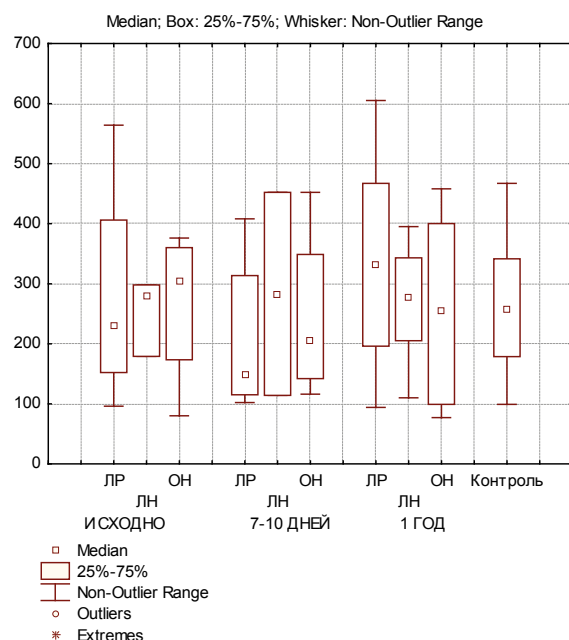


Рис. 2. Содержание MMP-2 в сыворотке крови больных ПКР на разных сроках после оперативного лечения.

Fig. 2. The content of MMP-2 in the blood serum of patients with RCC at different periods after surgical treatment.

опухоли почки характеризовались преимущественно эндофитным (15 пациентов (37,5 %)) или полностью эндофитным ростом (17 (42,5 %)). Опухолевая инвазия собирательной системы заподозрена у 12 (30 %) больных. При этом ни у одного пациента после хирургического лечения не было радиологически определяемых опухолевых очагов. Дополнительное противоопухолевое лечение не применялось ни в одном наблюдении. Осложнения по классификации Clavien-Dindo не превышали I класс во всех группах. Степень дифференцировки опухоли (Fuhrman nuclear grade) установлена у всех больных раком почки: G1 – 27 (45 %), G2 – 24 (40 %), G3 – 3 (5 %), G4 – 6 (10 %).

Пациенты, подвергнутые радикальной нефрэктомии (люмботомическим или лапароскопическим доступом), и группа резекции почки были сопоставимы по полу, возрасту, частоте выявления сопутствующих заболеваний, потенциально влияющих на почечную функцию, операционному риску, стороне поражения, стадии рака почки и исходной СКФ ($p>0,05$) (табл. 1).

Для математического и статистического анализа полученных результатов использовались пакеты компьютерных программ Statistica v6.0 (StatSoft Inc.), SPSS 19.0 for Windows (SPSS Inc.), Microsoft Office Excel. Во всех процедурах статистического анализа принимался уровень значимости $p<0,05$.

С целью изучения взаимосвязи количественных и качественных признаков выполнялся корреляционный анализ с использованием непараметрического

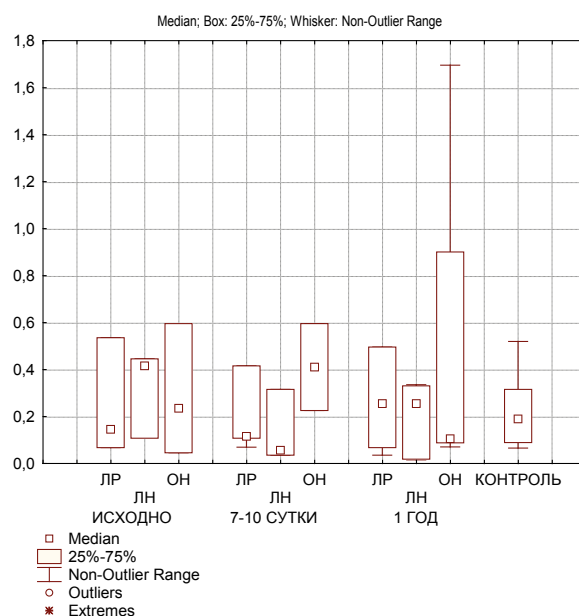


Рис. 3. Содержание TIMP-1 в сыворотке крови больных ПКР на разных сроках после оперативного лечения.

Fig. 3. The content of TIMP-1 in the blood serum of patients with RCC at different periods after surgical treatment.

метода Спирмена. Мера (коэффициент) корреляции «r» показывает, в какой степени изменение значения одного признака сопровождается изменением значения другого признака: $r \leq 0,25$ – слабая корреляция; $0,25 < r < 0,75$ – умеренная корреляция; $r > 0,75$ – сильная корреляция.

Для определения чувствительности и специфичности, а также диагностической значимости исследуемых показателей, использовался ROC-анализ (Receiver Operator Characteristic), основанный на использовании ROC-кривой, демонстрирующей зависимость количества верно классифицированных положительных примеров от количества неверно классифицированных отрицательных примеров. При этом предполагается, что у классификатора имеется некоторый параметр, варьирование которого, будет приводить к разделению данных на два класса. Этот параметр часто называют порогом, или точкой отсечения (cut-off value). В настоящем исследовании данный параметр представлен как диагностический уровень. Для каждого значения порога отсечения, рассчитывались значения чувствительности и специфичности. Строился график зависимости: по оси Y откладывалась чувствительность, по оси X – 100 %-специфичность (сто процентов минус специфичность). Информатив-

ность показателя оценивали по величине площади под кривой (AUC). Площадь под ROC кривой от 0,5 до 0,7 свидетельствуют от невысокой точности теста, тест с площадью под кривой ROC от 0,7 до 0,9 может быть использован в практике и площадь под ROC кривой выше 0,9 характеризует тест, обладающий высокой точностью. Поэтому, чем ближе кривая к верхнему левому углу, тем выше предсказательная способность модели.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенное исследование продемонстрировало исходное повышение концентрации MMP-9 во всех группах больных ПКР по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) (рис. 1). По результатам проведенного ROC анализа данный показатель обладает высокой специфичностью и чувствительностью в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе (рис. 4). При этом у больных 3-ей группы исходно отмечалось достоверное повышение концентраций MMP-9 по сравнению с пациентами, подвергшимися резекции почки и имеющими преимущественно ранние стадии ПКР ($T_{1a,b}$) ($p \leq 0,05$). Кроме того, повышение уровня MMP-9 ассоциировалось

Таблица 2. Уровни маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и TIMP-1 у больных ПКР на разных стадиях
Table 2. Levels of oncogenesis markers MMP-2, MMP-9 and TIMP-1 in patients with RCC at different stages

Показатель / Indicator	MMP-2 (нг/мл) / MMP-2 (ng/ml)	MMP-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	TIMP-1 (нг/мл) / TIMP-1 (ng/ml)	Число больных ПКР / RCC patients' number
Стадия T1 / Stage T1	M=321 (152-564)	M=808 (368-1628)	M=0,396 (0,155-0,57)	41 (68,2 %)
Стадия T2 / Stage T2	M=350 (225-480)	M= 821 (591-1174)	M=0,415 (0,282-0,51)	11 (18,2 %)
Стадия T3 / Stage T3	374 (321-619)	M=1281 (906-1636)	M=0,456 (0,34-0,63)	8 (13,6 %)
Контроль / Control	M=199 (161-301)	M=141 (24,7-198,6)	M=0,19 (0,087-0,524)	15

Примечание: M – медиана значения, в скобках указаны верхний и нижний квартиль.
 Note: M is the median of the value, the upper and lower quartiles are shown in parentheses.

Таблица 3. Уровни маркеров онкогенеза MMP-2, MMP-9 и TIMP -1 у больных ПКР в зависимости от степени дифференцировки опухоли
Table 3. Levels of oncogenesis markers MMP-2, MMP-9, and TIMP-1 in patients with RCC, depending on the degree of tumor differentiation

Показатель / Indicator	MMP-2 (нг/мл) / MMP-2 (ng/ml)	MMP-9 (нг/мл) / MMP-9 (ng/ml)	TIMP-1 (нг/мл) / TIMP-1 (ng/ml)	Число больных ПКР / RCC patients' number
G1	M=302 (298-344)	M=1048 (386-1468)	M=0,43 (0,41-0,54)	27 (45 %)
G2	M=324 (179-406)	M=842 (582-982)	M=0,29 (0,15-0,91)	24 (40 %)
G3- G4	M=364 (301-619)	M=1250 (808-1306)		9 (15 %)
Контроль / Control	M=199 (161-301)	M=141 (24,7-198,6)	M=0,19 (0,087-0,524)	15

Примечание: M – медиана значения, в скобках указаны верхний и нижний квартиль.
 Note: M is the median of the value, the upper and lower quartiles are shown in parentheses.

Таблица 4. Корреляционный анализ по методу Спирмена
Table 4. Spearman correlation analysis

Корреляция Спирмена / Spearman correlation						
		TIMP1	MMP-2	MMP-9	Степень дифференцировки (G1-G4) / Differentiation grade (G1-G4)	
Po Спирмена / Spearman Po	TIMP1	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	1,000	0,503	0,649*	0,609*
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	-	0,067	0,012	0,021
	MMP-2	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,503	1,000	0,499	0,71*
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,067	-	0,072	0,021
	MMP-9	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,649*	0,499	1,000	0,859**
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,012	0,072	0,000	0,000
	Степень дифферен- цировки (G1-G4) / Differentiation grade (G1-G4)		0,609*	0,71*	0,859**	1,000
		Коэффициент корреляции Correlation coefficient	0,021	0,021	0,000	-

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).
Note: * – the correlation is significant at 0.05 (two-sided). ** – the correlation is significant at 0.01 (two-sided).

Таблица 5. Корреляционный анализ по методу Спирмена
Table 5. Spearman correlation analysis

Корреляция Спирмена / Spearman correlation						
		TIMP1	MMP-2	MMP-9	Стадия (T1-T3) / Stages (T1-T3)	
Po Спирмана / Spearman Po	TIMP1	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	1,000	0,599	0,722**	0,760**
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	-	1,000	0,002	0,000
	MMP-9	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,722**	0,603	1,000	0,826**
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,002	0,047	-	0,000
	Стадия (T1-T3) Stages (T1-T3)	Коэффициент корреляции / Correlation coefficient	0,760**	0,709*	0,826**	1,000
		Знач. (2-х сторонняя) / Value. (2-sided)	0,000	0,011	0,000	-

Примечание: * – корреляция значима на уровне 0,05 (двухсторонняя). ** – корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя).
Note: * – the correlation is significant at 0.05 (two-sided). ** – the correlation is significant at 0.01 (two-sided).

с высокой градацией опухоли G3–G4 по Фурману и лимфоваскулярной инвазией, что также выявлялось в основном у больных 3-ей группы. Обращает на себя внимание кратковременное повышение MMP-9 в ранние сроки послеоперационного периода, также наиболее значимое у пациентов после радикальной нефрэктомии. В то же время через 1 год после вмешательства происходит значительное снижение концентрации данного маркера во всех группах. При этом уровень MMP-9 также достоверно превышал контрольные значения ($p \leq 0,05$) и эти значения в группах были сопоставимы (рис. 1). При анализе взаимосвязи MMP-9 с размером опухоли (T) оказалось, что наиболее высокие его уровни наблюдали у больных со стадией T₃. Кроме того, значения данного маркера коррелировали со степенью дифференцировки опухоли по Fuhrman. При этом содержание MMP-9 в сыворотке крови больных

низкодифференцированным раком (G4) оказалось наиболее высоким. Таким образом MMP-9 является высокочувствительным и специфичным маркером в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР, что подтверждается результатами ROC анализа (рис. 5).

В то же время уровень MMP-2 у больных ПКР исходно на дооперационном этапе достоверно не различался. Средние значения MMP-2 при этом незначительно превосходили контрольный уровень у ряда больных. Избыточная экспрессия MMP-2 в сыворотке крови коррелировала с поздними стадиями и размером опухоли (табл. 2, 3; рис. 5). В дальнейшем (на 7-10-е сутки после операции) не отмечалось заметной тенденции к нарастанию данного показателя в раннем послеоперационном периоде ни в одной из групп. В то же время через 1 год после операции не произошло значимого сни-

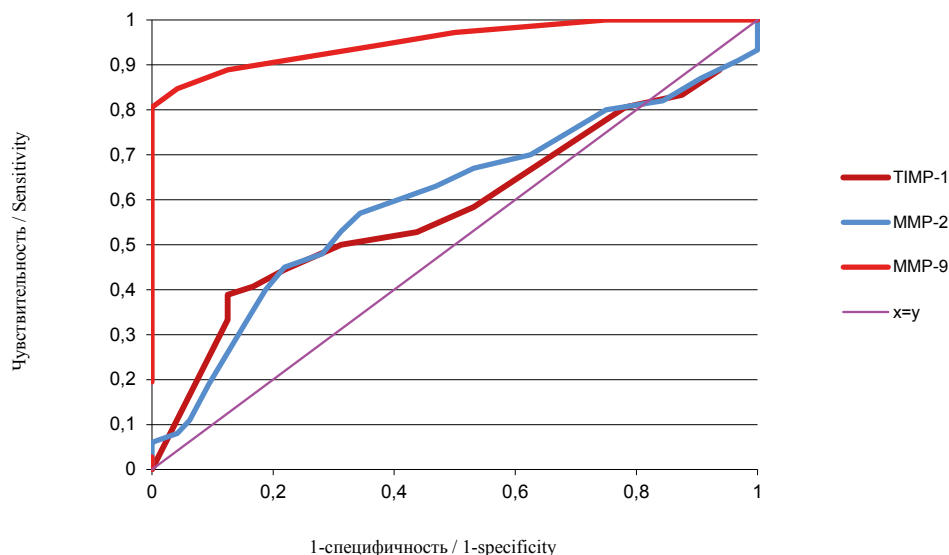


Рис. 4. ROC-кривая, иллюстрирующая чувствительность и специфичность для матричных металлопротеиназ MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-1 в отношении прогнозирования ПКР на дооперационном этапе.

Fig. 4. ROC curve illustrating the sensitivity and specificity for matrix metalloproteinases MMP-9, MMP-2 and their inhibitor TIMP-1 in relation to the prediction of RCC at the preoperative stage.

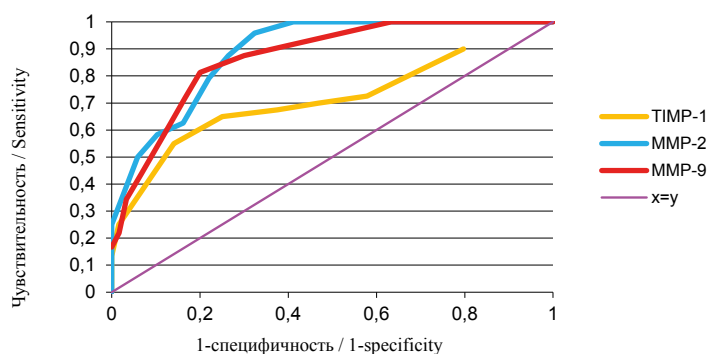


Рис. 5. ROC-кривая, иллюстрирующая чувствительность и специфичность для матричных металлопротеиназ MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-1 в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР.

Fig. 5. ROC curve illustrating the sensitivity and specificity for matrix metalloproteinases MMP-9, MMP-2 and their TIMP-1 inhibitor in predicting the progression of RCC.

жения MMP-2 у большинства больных, при этом ее значения также достоверно не превышали контрольные показатели. При этом данный показатель продемонстрировал максимальную чувствительность и высокую специфичность в отношении прогрессирования заболевания по результатам проведенного ROC анализа (рис. 5).

Средний уровень TIMP-1 в сыворотке крови больных ПКР исходно не имел существенных различий с группой контроля (рис. 3). Вместе с тем отмечалось некоторое повышение данного маркера у больных 3-ей группы ($p \geq 0,05$). Кроме того, выявлено увеличение сывороточных концентраций TIMP-1 при уменьшении степени дифференцировки рака почки (от G1 к G4), а также взаимосвязь с размером опухоли. Отмечалось достоверное повышение его концентрации у больных с T₃ стадией по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). По результатам ROC-анализа TIMP-1 продемонстрировал высокую чувствительность и специфичность в отношении прогнозирования прогрессирования ПКР (рис. 5).

На рисунке 4 показана ROC кривая для MMP-9, MMP-2 и их ингибитора TIMP-1. На основании данной кривой были подсчитаны чувствительность и специфичность для каждого маркера. Так, для MMP-9 чувствительность составила 96 %, специфичность – 85 %. Точкой отсечения (Cut-off value), соответствующей максимальным показателями чувствительности и специфичности, было 275 нг/мл (диагностически значимый уровень). MMP-2 и TIMP-1 не подтвердили высокой чувствительности для выявления ПКР у пациентов исходно. Чувствительность MMP-2 составила 60 % и специфичность 52 %, а TIMP-1 – 59 % и 60 % соответственно.

При этом наибольшую чувствительность и специфичность для выявления прогрессирования опухоли продемонстрировали матриксные металлопротеиназы: MMP-2 – чувствительность 96 %, специфичность 67 % (точка отсечения 357,5 нг/мл) и MMP-9 – чувствительность 87,5 % и специфичность 62 % (точка отсечения 958 нг/мл). При этом TIMP-1 показал менее значимые показатели – чувствительность специфичность (74 % и 60 % соответственно) с точкой отсечения 0,49 нг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ключевыми моментами в принятии решения о характере и объеме планируемого оперативного вмешательства при ПКР являются локализация и распространенность процесса, стадия опухолевого роста, размер и структура опухоли [19]. В то же время целесообразность использования в современной хирургической практике малоинва-

зивных технологий в настоящее время не вызывает сомнений и является научно обоснованным фактом. Так, лапароскопическая резекция почки при ПКР демонстрирует лучшие функциональные показатели почечной паренхимы в ближайшем (1 мес.) послеоперационном периоде [13]. При этом известно, что сама по себе операционная травма, сопровождающаяся острым почечным повреждением, может инициировать развитие ХБП, а также способствовать прогрессированию ранее существовавшей почечной дисфункции, обусловленной субклиническими стадиями хронического заболевания почек [20].

При этом следует учитывать, что определение показаний к выполнению «нефронсберегающих» хирургических вмешательств имеет ряд ограничений, связанных со стадией онкологического заболевания и особенностями гистологической картины опухоли, в частности ядерной градацией по Фурману. Отсутствие морфологической верификации на дооперационном этапе или недостаточное внимание к указанным характеристикам может представлять повышенный онкологический риск и/или увеличивать вероятность хирургических осложнений [21].

Многочисленные исследования последних лет посвящены настойчивому поиску прогностических факторов, достоверно влияющих на показатели выживаемости больных ПКР. При этом прогноз результата лечения онкологических больных в значительной степени зависит от оценки вероятности развития метастазов. Несмотря на то, что в рамках проведенной работы в период наблюдения до 36 месяцев не было выявлено случаев отдаленного метастазирования ПКР, у большинства пациентов (92 %) исходно выявлено достоверное повышение средних значений MMP-9 по сравнению с контролем, а также получена сильная достоверная корреляция между уровнем MMP-9, стадией опухоли и степенью дифференцировки ($r=0,82$ и $r=0,86$ соответственно, $p \leq 0,001$), что подтверждается в некоторых исследованиях [22]. Подобные изменения косвенно доказывают возможность активации инвазивного роста при повышении ферментативной активности MMP-9, что рядом авторов расценивается как неблагоприятный прогноз для пациента в плане сокращения выживаемости [17]. Результаты проведенного ROC анализа подтверждают данный вывод и демонстрируют высокую чувствительность и специфичность в отношении предсказательной ценности MMP-9 как для выявления опухоли, так и для определения прогрессирования ПКР, что подтверждается большинством проведенных исследований [15, 16, 23].

Доказано, что экспрессия MMP-2 значительно увеличена при многих типах опухоли [24], а подавление MMP-2 может тормозить метастазирование, инвазию и адгезию рака [25]. В проведенном исследовании избыточная экспрессия MMP-2 наблюдалась у пациентов с поздними стадиями ПКР (T_3) и коррелировала с размером опухоли, а также степенью дифференцировки. Кроме того, в проведенном ROC анализе доказана высокая чувствительность и специфичность MMP-2 в отношении прогрессирования ПКР, что диктует необходимость более тщательного мониторингирования и наблюдения за уровнем MMP-2 как в ближайшем, так и в отдаленном послеоперационном периодах. Таким образом, в исследовании подтверждается ключевая роль матриксных металлопротеиназ в реализации основной способности раковых клеток к инвазии, метастазированию и опухолевой прогрессии [26, 27].

В то же время TIMP-1 ингибирует ферменты семейства MMP и сохраняет целостность стромы, тем самым тормозит миграцию опухоли. В ряде исследований сверхэкспрессия TIMP-1 коррелирует с плохим прогнозом, включая сокращение выживаемости [28]. Кроме того, в некоторых работах повышение TIMP-1 демонстрирует неплохую чувствительность в отношении неблагоприятного прогноза (70 % и более), начиная со второй стадии рака почки [29]. Проведенное исследование подтверждает эти данные, при этом тенденция к повышению уровня TIMP-1 в сыворотке крови больных ПКР выявлена во всех исследуемых группах по сравнению с контролем. Однако, в проведенном ROC анализе маркер не продемонстрировал своей высокой чувствительности и специфичности в отношении выявления ПКР. В то же время статистически значимое повышение TIMP-1 чаще обнаруживалось при высокой стадии заболевания (T_3) и по мере уменьшения дифференцировки опухоли (G3-G4), что подтверждается результатами корреляционного анализа.

При оценке влияния вида оперативного лечения на прогрессирование ПКР необходимо отметить, что наибольшее повышение концентрации изучаемых маркеров онкогенеза отмечено в раннем после-

операционном периоде после органосохраняющих операций. При этом через 1 год после вмешательства выявлены сопоставимые значения маркеров в группах, что свидетельствует об отсутствии прогресса заболевания у большинства пациентов, в том числе после органосберегающих вмешательств. Учитывая, что все еще существуют противоречия относительно преимуществ нефронсберегающих вмешательств с точки зрения отдаленных результатов лечения и канцерспецифической выживаемости, данное исследование демонстрирует низкий риск прогрессирования опухоли у больных ПКР на ранних стадиях. При этом в большинстве существующих работ доказано, что органосохраняющие методики оперативного лечения ПКР имеют лучшие функциональные показатели почечной паренхимы как в ближайшем (1 месяц), так в отдаленном послеоперационном периоде [13, 30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резекция почки при ПКР стадий T_{1-3} демонстрирует низкий риск прогрессирования опухоли и сопоставимые показатели онкогенеза в отдаленном послеоперационном периоде по сравнению с органосохраняющими вмешательствами. В проведенном исследовании показано, что наиболее чувствительным биомаркером для выявления ПКР и его прогрессирования является MMP-9. Так, пороговое значение 275 нг/мл может указывать на наличие ПКР, а уровень выше 958 нг/мл свидетельствует о дальнейшем прогрессировании опухолевого процесса. В то же время TIMP-1 обладает недостаточной чувствительностью для выявления ПКР, но имеет неплохую чувствительность для верификации диагноза на более поздней стадии, а также при прогрессировании процесса (при его значении выше 0,49 нг/мл). Таким образом динамическое наблюдение за уровнем маркеров онкогенеза как в ближайшем (1 месяц), так и отдаленном (1 год и более) послеоперационном периоде у больных ПКР позволяет реализовать на практике персонализированный подход к выбору объема и метода оперативного лечения ПКР.

Участие авторов:

Тарасенко А.И., Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Попков В.М. – концепция и дизайн исследования.

Тарасенко А.И., Росоловский А.Н., Березинец О.Л., Дурнов Д.А., Попыхова Э.Б. – написание статьи.

Тарасенко А.И., Попков В.М. – утверждение рукописи для публикации.

Authors contribution:

Tarasenko A.I., Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L., Popkov V.M. – concept and design of the study

Tarasenko A.I., Rossolovskiy A.N., Berezinets O.L., Durnov D.A., Popykhova E.B. – composing the article.

Tarasenko A.I., Popkov V.M. – approval of the manuscript for publication.

Список литературы

- Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):894–906.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
- Рубцова Н.А., Крянева Е.В., Гольбиц А.Б., Алексеев Б.Я., Костин А.А., Каприн А.Д. Нефрометрическая система R.E.N.A.L. в практике рентгенолога. *Онкоурология*. 2020;16(4):17–31.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-17-31>
- Ran L, Liang J, Deng X, Wu J. miRNAs in Prediction of Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int*. 2017;2017:4832931. <https://doi.org/10.1155/2017/4832931>
- Xu C-L, Chen L, Li D, Chen F-T, Sha M-L, Shao Y. Acyl-CoA Thioesterase 8 and 11 as Novel Biomarkers for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Genet*. 2020;11:594969.
<https://doi.org/10.3389/fgene.2020.594969>
- Teng J, Gao Y, Chen M, Wang K, Cui X, Liu Y, et al. Prognostic value of clinical and pathological factors for surgically treated localized clear cell renal cell carcinoma. *Chin Med J*. 2014;127(9):1640–1644.
- Герштейн Е.С., Набережных Д.С., Алферов А.А., Бежанова С.Д., Фролова Н.Ф., Матвеев В.Б. и др. Клиническое значение молекулы повреждения почек KIM-1 в плазме крови больных почечно-клеточным раком. *Онкоурология*. 2020;16(4):39–47.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>
- Евсюкова О.И., Матвеев В.Б. Рак почки: что нового в 2019 году. *Онкоурология*. 2019;15(4):120–125.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125>
- Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol*. 2009 Oct;182(4):1287–1293. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.018>
- Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol*. 2019 Sep;16(9):539–552.
<https://doi.org/10.1038/s41585-019-0211-5>
- Qiao Z, Li Y, Lu H, Wang K, Xu W. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol*. 2013 Jan 3;11:1. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-1>
- Jiang B, Liu J, Lee MH. Targeting a Designer TIMP-1 to the Cell Surface for Effective MT1-MMP Inhibition: A Potential Role for the Prion Protein in Renal Carcinoma Therapy. *Molecules*. 2019 Jan 11;24(2):255. <https://doi.org/10.3390/molecules24020255>
- Глыбочко П.В., Захарова Н.Б., Понукалин А.Н., Дурнов Д.А., Шахпазян Н.К. Диагностическое значение показателей ангиогенеза при раке почки. *Онкоурология*. 2011;7(3):25–30.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-25-30>
- Тарасенко А.И., Россоловский А.Н., Березинец О.Л., Понукалин А.Н., Медведева А.В., Захарова Н.Б. Экспрессия биомаркеров почечного повреждения и иммуногистохимическая детекция онкогенеза при хирургическом лечении почечно-клеточного рака. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(3):420–426.
- Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(10):10618–10626.
- Di Carlo A. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncol Lett*. 2013 May;5(5):1677–1681.
<https://doi.org/10.3892/ol.2013.1252>
- Черданцева Т.М., Бобров И.П., Варламов С.В., Мяделец М.Н., Климачев И.В., Авдалян А.М. и др. Прогностическое значение исследования матриксной металлопротеиназы 9 при почечно-клеточном раке. *Онкоурология*. 2018;14(3):17–24. <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24>
- Wu D, Pan H, Zhou Y, Zhou J, Fan Y, Qu P. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep*. 2014 Jun;9(6):2491–2498.
<https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2116>
- Kawata N, Nagane Y, Hirakata H, Ichinose T, Okada Y, Yamaguchi K, et al. Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma. *Urology*. 2007 Jun;69(6):1049–1053.
<https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.044>
- Коган М.И., Ахохов З.М., Гусев А.А., Пасечник Д.Г. Молекулярно – биологические факторы прогнозирования течения почечно-клеточного рака (обзор литературы). *Онкоурология*. 2016;12(3):45–51.
<https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-45-51>
- Liu X, Huang X, Zhao P, Zhang P. Survival benefit of nephron-sparing surgery for patients with pT1b renal cell carcinoma: A population-based study. *Oncol Lett*. 2020 Jan;19(1):498–504.
<https://doi.org/10.3892/ol.2019.11065>
- Баньра О.Б., Строй А.А., Шуляк А.В. Маркеры опухолевого роста в диагностике рака почки. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2011;4:72–88.
- Lin H, Pan J, Zhang F, Huang B, Chen X, Zhuang J, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for vasculogenic mimicry by clear cell renal carcinoma cells. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):168.e9–168.e16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.12.007>
- Miyake H, Nishikawa M, Tei H, Furukawa J, Harada K, Fujisawa M. Significance of circulating matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinases-2 ratio as a predictor of disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):584–588.
<https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.01.016>
- Chan Y-C, Chen C-W, Chan M-H, Chang Y-C, Chang W-M, Chi L-H, et al. MMP2-sensing up-conversion nanoparticle for fluorescence biosensing in head and neck cancer cells. *Biosens Bioelectron*. 2016 Jun 15;80:131–139.
<https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.01.049>
- Chen Q, Zhao X, Zhang H, Yuan H, Zhu M, Sun Q, et al. MiR-130b suppresses prostate cancer metastasis through down-regu-

lation of MMP2. *Mol Carcinog.* 2015 Nov;54(11):1292–1300. <https://doi.org/10.1002/mc.22204>

26. Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(10):10618–10626.
27. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016 Feb 1;97:4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
28. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin*

References

1. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet.* 2016 Feb 27;387(10021):894–906. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00046-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00046-X)
2. Rubtsova NA, Kryaneva EV, Golbits AB, Alekseev BY, Kostin AA, Kaprin AD. The R.E.N.A.L. nephrometry score in radiologist's practice. *Cancer Urology.* 2020;16(4):17–31. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-17-31>
3. Ran L, Liang J, Deng X, Wu J. miRNAs in Prediction of Prognosis in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Biomed Res Int.* 2017;2017:4832931. <https://doi.org/10.1155/2017/4832931>
4. Xu C-L, Chen L, Li D, Chen F-T, Sha M-L, Shao Y. Acyl-CoA Thioesterase 8 and 11 as Novel Biomarkers for Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Front Genet.* 2020;11:594969. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.594969>
5. Teng J, Gao Y, Chen M, Wang K, Cui X, Liu Y, et al. Prognostic value of clinical and pathological factors for surgically treated localized clear cell renal cell carcinoma. *Chin Med J.* 2014;127(9):1640–1644.
6. Gershtein ES, Naberezhnov DS, Alferov AA, Bezhanova SD, Frolova NF, Matveev VB, et al. Clinical implication of kidney injury molecule (KIM-1) in blood plasma of renal-cell cancer patients. *Cancer Urology.* 2020;16(4):39–47. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2020-16-4-39-47>
7. Evsyukova OI, Matveev VB. Renal cell carcinoma: what's new in 2019. *Cancer Urology.* 2019;15(4):120–125. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2019-15-4-120-125>
8. Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Perrotte P, Shariat SF, Sun M, et al. Tumor size is a determinant of the rate of stage T1 renal cell cancer synchronous metastasis. *J Urol.* 2009 Oct;182(4):1287–1293. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2009.06.018>
9. Linehan WM, Ricketts CJ. The Cancer Genome Atlas of renal cell carcinoma: findings and clinical implications. *Nat Rev Urol.* 2019 Sep;16(9):539–552. <https://doi.org/10.1038/s41585-019-0211-5>
10. Qiao Z, Li Y, Lu H, Wang K, Xu W. Expression of tissue levels of matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in renal cell carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2013 Jan 3;11:1. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-1>
11. Jiang B, Liu J, Lee MH. Targeting a Designer TIMP-1 to the Cell Surface for Effective MT1-MMP Inhibition: A Potential Role for the Prion Protein in Renal Carcinoma Therapy. *Molecules.* 2019 Jan 11;24(2):255. <https://doi.org/10.3390/molecules24020255>

Cancer Res. 2001 Oct;7(10):3113–3119.

29. Герштейн Е.С., Муштенко В.В., Короткова Е.А., Бежанова С.Д., Морозов А.А., Алферов А.А. и др. Матриксные металлопротеиназы-2, 7, 8, 9 и их тканевой ингибитор 1-го типа в сыворотке крови больных раком почки: клинико-морфологические корреляции. *Альманах клинической медицины.* 2017;45(2):94–101. <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101>
30. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol.* 2019 May;8(Suppl 2):S166–S174. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.13>
12. Glybochko PV, Zacharova NB, Ponukalin AN, Durnov DA, Shachpazyan NK. Diagnostic value of angiogenesis rates in renal-cell carcinoma. *Cancer Urology.* 2011;7(3):25–30. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2011-7-3-25-30>
13. Tarasenko AI, Napsheva AM, Berezinetz OL, Ponukalin AN, Medvedeva AV, Zakharova NB. Biomarkers of renal damage and immunohistochemical detection of oncogenesis in the surgical treatment of renal cell carcinoma. *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2018;14(3):420–426. (In Russian).
14. Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2017;10(10):10618–10626.
15. Di Carlo A. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and their complex MMP-9/NGAL in sera and urine of patients with kidney tumors. *Oncol Lett.* 2013 May;5(5):1677–1681. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1252>
16. Cherdantseva TM, Bobrov IP, Varlamov SV, Myadelets MN, Klimachev IV, Avdalyan AM, et al. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 in renal cell carcinoma. *Cancer Urology.* 2018;14(3):17–24. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2018-14-3-17-24>
17. Wu D, Pan H, Zhou Y, Zhou J, Fan Y, Qu P. microRNA-133b downregulation and inhibition of cell proliferation, migration and invasion by targeting matrix metalloproteinase-9 in renal cell carcinoma. *Mol Med Rep.* 2014 Jun;9(6):2491–2498. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2116>
18. Kawata N, Nagane Y, Hirakata H, Ichinose T, Okada Y, Yamaguchi K, et al. Significant relationship of matrix metalloproteinase 9 with nuclear grade and prognostic impact of tissue inhibitor of metalloproteinase 2 for incidental clear cell renal cell carcinoma. *Urology.* 2007 Jun;69(6):1049–1053. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2007.02.044>
19. Kogan MI, Akhokhov ZM, Gusev AA, Pasechnik DG. Biomolecular prognostic factors in renal cell carcinoma: a literature review. *Cancer Urology.* 2016;12(3):45–51. (In Russian). <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2016-12-3-45-51>
20. Liu X, Huang X, Zhao P, Zhang P. Survival benefit of nephron-sparing surgery for patients with pT1b renal cell carcinoma: A population-based study. *Oncol Lett.* 2020 Jan;19(1):498–504. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.11065>

21. Banyra OB, Stroy AA, Shulyak AV. Markers of tumor growth in the diagnosis of kidney cancer. *Experimental and Clinical Urology*. 2011;4:72–88. (In Russian).
22. Lin H, Pan J, Zhang F, Huang B, Chen X, Zhuang J, et al. Matrix metalloproteinase-9 is required for vasculogenic mimicry by clear cell renal carcinoma cells. *Urol Oncol*. 2015 Apr;33(4):168.e9-168.e16. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.12.007>
23. Miyake H, Nishikawa M, Tei H, Furukawa J, Harada K, Fujisawa M. Significance of circulating matrix metalloproteinase-9 to tissue inhibitor of metalloproteinases-2 ratio as a predictor of disease progression in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. *Urol Oncol*. 2014 Jul;32(5):584–588. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2014.01.016>
24. Chan Y-C, Chen C-W, Chan M-H, Chang Y-C, Chang W-M, Chi L-H, et al. MMP2-sensing up-conversion nanoparticle for fluorescence biosensing in head and neck cancer cells. *Biosens Bioelectron*. 2016 Jun 15;80:131–139. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2016.01.049>
25. Chen Q, Zhao X, Zhang H, Yuan H, Zhu M, Sun Q, et al. MiR-130b suppresses prostate cancer metastasis through down-regulation of MMP2. *Mol Carcinog*. 2015 Nov;54(11):1292–1300. <https://doi.org/10.1002/mc.22204>
26. Chen Y, Lu H, Tao D, Fan M, Zhuang Q, Xing Z, et al. Membrane type-2 matrix metalloproteinases improve the progression of renal cell cancer. *Int J Clin Exp Pathol*. 2017;10(10):10618–10626.
27. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev*. 2016 Feb 1;97:4–27. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2015.11.001>
28. Kallakury BV, Karikehalli S, Haholu A, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res*. 2001 Oct;7(10):3113–3119.
29. Gershtein ES, Mushtenko VV, Korotkova EA, Bezhanova SD, Morozov AA, Alferov AA, et al. Matrix metalloproteinases 2, 7, 8, 9 and their type 1 tissue inhibitor in serum of renal cancer patients: clinical and pathologic correlations. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(2):94–101. (In Russian). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-2-94-101>
30. Ellis RJ. Chronic kidney disease after nephrectomy: a clinically-significant entity? *Transl Androl Urol*. 2019 May;8(Suppl 2):S166–S174. <https://doi.org/10.21037/tau.2018.10.13>

Информация об авторах:

Тарасенко Артём Игоревич – к.м.н., заместитель директора по инновационному развитию Института урологии и репродуктивного здоровья ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, AuthorID: 715646, Scopus Author ID: 57199647114

Росоловский Антон Николаевич* – д.м.н., заместитель директора, доцент кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>, SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930, ResearcherID: AAD-4866-2021, Scopus Author ID: 57203353149

Березинец Оксана Леонидовна – к.м.н., старший научный сотрудник НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1053-2874>, SPIN: 9793-7772, AuthorID: 759235, ResearcherID: AAD-4898-2021, Scopus Author ID: 36665823100

Дурнов Денис Андреевич – к.м.н., научный сотрудник, старший преподаватель кафедры урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6182-8309>, SPIN: 2982-9407, AuthorID: 661959, ResearcherID: AAD-9225-2021, Scopus Author ID: 57213835360

Попыхова Эра Борисовна – к.б.н., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>, SPIN: 7810-3930, AuthorID: 183855, ResearcherID: AAJ-1671-2021, Scopus Author ID: 8921536200

Попков Владимир Михайлович – д.м.н., профессор, директор, заведующий кафедрой урологии НИИ фундаментальной и клинической урологии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И.Разумовского» Минздрава России, г. Саратов, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>, SPIN: 1108-9594, AuthorID: 412990, ResearcherID: U-8782-2017, Scopus Author ID: 15761044900

Information about authors:

Artem I. Tarasenko – Cand. Sci. (Med.), deputy director for Innovative development of the Institute of Urology and Reproductive Health I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3258-8174>, SPIN: 7456-4963, ResearcherID: 4322161, Scopus Author ID: 57199647114

Anton N. Rossolovskiy* – Dr. Sci. (Med.), deputy director, associate professor of the department of Urology, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9810-4363>, SPIN: 4622-7095, AuthorID: 665930, ResearcherID: AAD-4866-2021, Scopus Author ID: 57203353149

Oksana L. Berezinets – Cand. Sci. (Med.), senior researcher at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1053-2874>, SPIN: 9793-7772, AuthorID: 759235, ResearcherID: AAD-4898-2021, Scopus Author ID: 36665823100

Denis A. Durnov – Cand. Sci. (Med.), researcher, senior lecturer, department of urology, Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6182-8309>, SPIN: 2982-9407, AuthorID: 661959, ResearcherID: AAD-9225-2021, Scopus Author ID: 57213835360

Era B. Popyhova – Cand. Sci. (Biol.), senior researcher at the Central Research Laboratory Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755>, SPIN: 7810-3930, AuthorID: 183855, ResearcherID: AAJ-1671-2021, Scopus Author ID: 8921536200

Vladimir M. Popkov – Dr. Sci. (Med.), professor, director, head of the department of urology at the Research Institute of Fundamental and Clinical Urology Saratov State Medical University named after V.I.Razumovsky, Saratov, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2876-9607>, SPIN: 1108-9594, AuthorID: 412990, ResearcherID: U-8782-2017, Scopus Author ID: 15761044900