

2. Chandler S.H., Alexander E.R., Holmes K.K. Epidemiology of cytomegaloviral infection in a heterogeneous population of pregnant women. *J. Infect. Dis.* 1985; 152(2): 249–56.
3. Ershov F.I., Kasyanova N.V. Cytomegaloviral infection: modern epidemiological, clinical, diagnosis and therapy data. *Infektsii i antimikrobnaya terapiya.* 2002; 4: 116–9. (in Russian)
4. Hammitt D.G., Aschenbrenner D.W., Williamson R.A. Culture of cytomegalovirus from frozen-thawed semen. *Fertil. Steril.* 1988; 49(3): 554–7.
5. Ryumin D.V. The problems of etiology and pathogenesis of mixed urogenital infection. *Rossysky zhurnal kozhnykh i venericheskikh bolezney.* 2009; 2: 63–71. (in Russian)
6. Chernova N.I., Perlamutrov Yu.N. Therapy of reactivated forms of cytomegaloviral infection urogenital tract women. *Zhurnal Doktor.ru. Ginekologiya.* 2013; 7(85): 52–7. <http://medicinal-journal.ru>. (in Russian)
7. Chernova N.I., Perlamutrov Yu.N., Olkhovskaya K.B., Moskvina S.V. In vain laser radiation of blood in treatment of cytomegaloviral infection of urogenital tract among sexually active women. *Fizioterapiya, balneologiya i reabilitatsiya.* 2013; 5: 19–23. (in Russian)

Received 18.01.14

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ДЕРМАТОЛОГИЯ

© ПАЛКИНА Н.В., РУКША Т.Г., 2014
УДК 616.5-006.81.04-092:612.015.1

Антипролиферативное действие матричных металлопротеиназ 9 и 13 на модели меланомы кожи *in vivo*

Палкина Н.В., Рукша Т.Г.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск

*Представлены данные о влиянии селективного ингибирования матричной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и сочетанного ингибирования ММП-9 и ММП-13 на опухолевый рост, полученные в эксперименте на модели меланомы кожи *in vivo*. Выявлено, что при сочетанном ингибировании ММП-9 и ММП-13 при меланоме кожи статистически значимо снижается уровень клеточной пролиферации по сравнению с таковым в группе, в которой селективно ингибирована ММП-9, что может указывать на регуляторную роль металлопротеиназ в процессах опухолевого роста.*

Ключевые слова: матричные металлопротеиназы; меланома; клеточная пролиферация.

ANTIPROLIFERATIVE EFFECT OF MATRIX METALLOPROTEINASES 9 AND 13 IN EXPERIMENTAL CUTANEOUS MELANOMA *IN VIVO*

Palkina N.V., Ruksha T.G.

V.F. Voino-Yasenetsky State Medical University, 660022, Krasnoyarsk, Russia

*Selective inhibition of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and combined inhibition of MMP-9 and MMP-13 has modulated tumor growth in experimental cutaneous melanoma *in vivo*. Combined inhibition of MMP-9 and MMP-13 in cutaneous melanoma has reduced significantly the cell proliferation in comparison with that in the group with selective MMP-9 inhibition. This presumably indicates the regulatory role of metalloproteinases in tumor growth.*

Key words: matrix metalloproteinases; melanoma; cell proliferation.

Меланома кожи относится к наиболее агрессивно протекающим злокачественным новообразованиям, характеризующимся быстрым развитием метастазирования. При этом в ряде случаев возникают затруднения в дифференциальной диагностике меланомы кожи и доброкачественных меланоцитарных новообразований, отсутствует эффективная терапия дис-

семинированных форм меланомы кожи, что обуславливает актуальность дальнейшего изучения аспектов патогенеза и поиск новых молекулярных мишеней для возможного терапевтического воздействия.

В последнее время особый интерес в онкологии представляют исследования ферментов протеолитической системы, в частности семейства матричных

Сведения об авторах:

Палкина Надежда Владимировна – аспирант (mosmanNV@yandex.ru); Рукша Татьяна Геннадьевна – доктор мед. наук (tatyana_ruksha@mail.ru).

металлопротеиназ (ММП) [1]. ММП – это структурно связанные эндопептидазы, функционально связанные с обменом белков межклеточного матрикса [2]. Семейство ММП состоит более чем из 20 ферментов, способных расщеплять почти все компоненты внеклеточного матрикса соединительных тканей [3, 4]. Известно, что ММП играют центральную роль в обмене белков соединительной ткани, в процессах нормального развития и ремоделирования клеточного матрикса, эмбриогенезе, репарации тканей, неангиогенезе, а также в процессах опухолевой трансформации и метастазирования [1, 5, 6].

Есть ряд исследований [7, 8], подтверждающих важную роль ММП в развитии злокачественных новообразований, в частности меланомы кожи. ММП играют важную роль в инвазии и метастазировании меланомы, они участвуют в разрушении компонентов внеклеточного матрикса, например фрагментов коллагена IV типа, обеспечивая подвижность опухолевых клеток. Помимо участия в деградации внеклеточного матрикса, ММП могут влиять на микроокружение опухоли путем высвобождения ростовых факторов и факторов ангиогенеза. Они выполняют важные регуляторные функции, активируя, инактивируя и модифицируя свойства целого ряда биологически активных молекул [9]. При этом не все биологические механизмы и эффекты данных эндопептидаз являются установленными. Особые функции в канцерогенезе выделяют у ММП-9 и ММП-13. ММП-9 (желатиназа В) секретируется как профермент массой 92 кД, ее источниками являются кератиноциты, моноциты, лейкоциты, макрофаги и фибробласты. Субстраты для ММП-9 включают денатурированный коллаген I типа (желатин), нативные коллагены IV, V, VII, X и XI типов, фибриноген, витронектин и энтактин, который соединяет ламинин и коллаген IV типа [10]. ММП-9 обеспечивает ангиогенез в опухолевой ткани, тем самым способствуя ее росту [8]. ММП-13, также известная как коллагеназа-3, обладает широкой субстратной специфичностью и играет важную роль в инвазии и метастазировании опухолей [1]. Повышенная экспрессия ММП-13 наблюдалась при раке молочной железы и дыхательных путей, опухолях головы и шеи, раке простаты [7, 8]. Кроме того, повышенную активность ММП-13 связывают с агрессивным течением меланомы [8].

Ретроспективный анализ исследований экспрессии ММП у онкологических больных показывает, что повышение экспрессии многих ММП, включая также ММП-9 и ММП-13, в первичной опухоли и/или метастазах позитивно связан с такими характеристиками, как низкая дифференцировка опухолевых клеток, высокая инвазивность, высокая метастатическая активность, неблагоприятный прогноз, сокращение продолжительности жизни [11, 12].

Имеются данные о том, что ММП за счет своих мощнейших биологических эффектов способны регулировать клеточную пролиферацию в злокачественных новообразованиях [13–16].

Нарушения клеточной пролиферации и прогрессивный рост малигнизированных клеток, индуциро-

ванный изменениями экспрессии про- и онкогенов, являются одними из ключевых событий в развитии опухолевого заболевания [17]. Помимо этого, клеточная пролиферация играет важную роль в оценке метастатического потенциала и клинического прогноза меланомы кожи. В связи с этим изучение регуляции клеточной пролиферации необходимо для понимания процессов развития и прогрессии онкологических заболеваний, а также для оптимизации методов их терапии [17].

Цель данного исследования – установление биологических эффектов ММП-9 и ММП-13 в отношении роста меланомы кожи *in vivo*.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на лабораторных мышках линии С57В16. Перед проведением экспериментальной работы с животными было получено разрешение локального этического комитета и биоэтической комиссии ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (№ 44/2012 от 15.11.12). Все исследования проводили в соответствии с требованиями и условиями, изложенными в Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных и приказом Минздрава РФ № 708н от 23.08.10 "Об утверждении правил лабораторной практики".

В эксперименте использовали половозрелых самок мышей линии С57В16 в возрасте 8–10 нед, массой от 19 до 26 г, с первичной меланомой В16, которые были разделены на 3 группы – контрольную ($n = 5$) и две опытные ($n = 7$ в каждой группе). Животных содержали при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище.

На 14-й день после трансплантации опухолевых клеток животным опытных групп начинали терапию ингибитором ММП-9 (ММП-9 Inhibitor I, "Calbiochem", США) в различных дозировках – для селективного ингибирования ММП-9 в 1-й опытной группе и неселективного ингибирования ММП-9 и ММП-13 во 2-й опытной группе. Препарат вводили внутримышечно 1 раз в день в течение 7 дней.

Для оценки динамики увеличения роста опухолевого узла 1 раз в 3 дня вычисляли объем опухолевого узла с 5-го дня трансплантации меланомы и вплоть до окончания терапии ингибитором путем измерения длины и ширины узла.

Приблизительный объем опухоли рассчитывали по формуле: (длина, мм \times ширина², мм)/2. Сравнение динамики объема опухолевого узла в каждой группе по дням проводили с использованием непараметрического дисперсионного анализа Фридмана. При получении $p < 0,05$ переходили к парным сравнениям для зависимых групп, используя критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони. Межгрупповые сравнения по каждому дню наблюдения проводили с помощью непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса, при получении $p < 0,05$ переходили к многогрупповым сравнениям. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$. После 7-дневной терапии животных во всех группах выводили из эксперимента путем эвтаназии.

При вскрытии животного извлекали опухолевый узел (рис. 1), проводили определение массы и объема узла. Объем узла вычисляли по формуле: длина \times ширина \times высота (в мм³).

При сравнении объемов опухолевых узлов в исследуемых группах использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса для трех независимых групп. При получении $p < 0,05$ переходили к многогрупповым сравнениям. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Постановка зомографии. Часть ткани выделенных опухолевых узлов брали для постановки зомографии желатиназ в полиакриламидном геле (ПААГ) с целью проверки эффективности ингибирования ММП-9. Образцы ткани меланомы В16 из первичного опухолевого узла подвергали гомогенизации, далее из гомогенатов получали супернатанты. В супернатантах опре-



Рис. 1. Выделенный опухолевый узел меланомы B16.

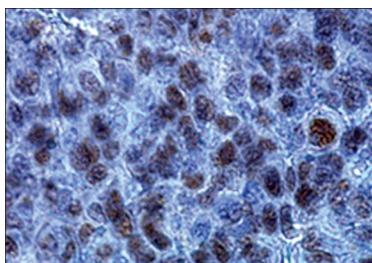


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание ткани опухолевого узла на маркер клеточной пролиферации PCNA. Ядра пролиферирующих клеток окрашены в коричневый цвет. Ув. 400.

деляли количество белка по методу Бредфорд. Образцы уравнивали по белку. Супернатант наносили в лунку в объеме, содержащем 50 мкг белка, добавляя равное количество буфера для образцов, содержащего 0,125 моль трис-НСl, рН 6,8, 4% (w/v) SDS, 0,01% бромфеноловый синий и 20% глицерол. Электрофорез проводили в 6% ПААГ с 0,1% желатином. После электрофореза SDS вымывали из геля в растворе 2,5% тритон X, погружая гель в раствор на 30 мин, затем раствор меняли на свежий и оставляли еще на 15 мин. Далее гель погружали в раствор инкубационного буфера, содержащий 50 ммоль/л трис-НСl, 0,2 моль/л NaCl, 10 ммоль/л CaCl₂, рН 7,5, инкубировали в термостате при температуре 37°C в течение 16 ч.

Гель промывали в дистиллированной воде и погружали в раствор, содержащий 0,01% Кумасси G-250, 30% изопропанол, 10% ледяную уксусную кислоту, выдерживали в течение 1 ч, затем гель отмывали в растворе, содержащем 10% метиловый спирт, 5% ледяную уксусную кислоту, в течение нескольких минут, а после – дистиллированной водой. Получали зоны просветления на темном фоне геля – результат протеолитической активности ММП-9. Эффективность протеолиза оценивали с помощью геля-документирующей системы ChemiDoc™ XRS+ ("Bio-Rad Laboratories", США) с программным обеспечением Image Lab™. Окрашенную зимограмму сканировали, на изображении определяли яркость и площадь лизиса. Обработку цифровых данных проводили методом вариационной статистики для двух независимых групп с применением U-теста Манна–Уитни. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Иммуногистохимическое исследование. Выделенный опухолевый узел фиксировали в 10% нейтральном формалине, заклю-

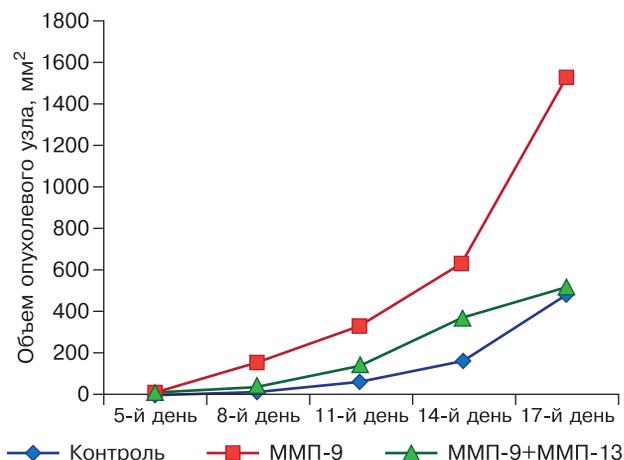


Рис. 4. Динамика изменения среднего объема опухоли в исследуемых группах.

ММП-9 – $p < 0,05$ – различия статистически значимы на 8, 11, 14, 17-й день по сравнению с 5-м днем в группе ММП-9; ММП-9 + ММП-13 – $p < 0,05$ – различия статистически значимы на 8, 11, 14, 17-й день по сравнению с 5-м днем в группе ММП-9 + ММП-13; Контроль – $p < 0,05$ – различия статистически значимы на 8, 11, 14, 17-й день по сравнению с 5-м днем в группе контроля.

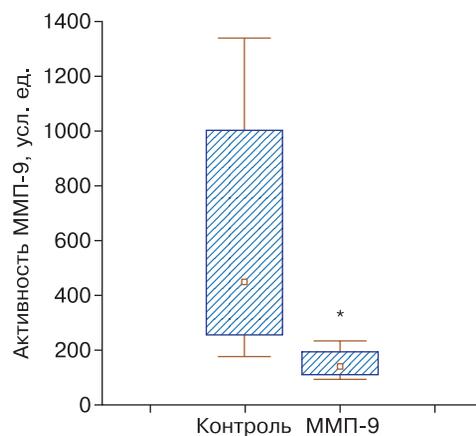


Рис. 3. Активность фермента ММП-9 в исследуемых группах по результатам зимографии.

чали в парафин и изготавливали гистологические срезы, которые подвергали иммуногистохимическому окрашиванию на маркер клеточной пролиферации – PCNA (Novocastra) с помощью моноклональных антител в разведении 1:200, для визуализации использовали хромоген 3-amino-9-ethylcarbazol (AEC).

Уровень экспрессии PCNA определяли путем вычисления процента пролиферирующих клеток, имеющих положительно окрашенные ядра (рис. 2). При сравнении уровней клеточной пролиферации для исследуемых групп использовали непараметрический дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса. При получении $p < 0,05$ переходили к многогрупповым сравнениям. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Зимография образцов опухолевой ткани подтвердила эффективность ингибирования ММП в экспериментальных группах.

Как видно на рис. 3, активность ММП-9 в группе образцов, в которых активность данного фермента была ингибирована, статистически значимо ниже активности этого фермента в контрольной группе.

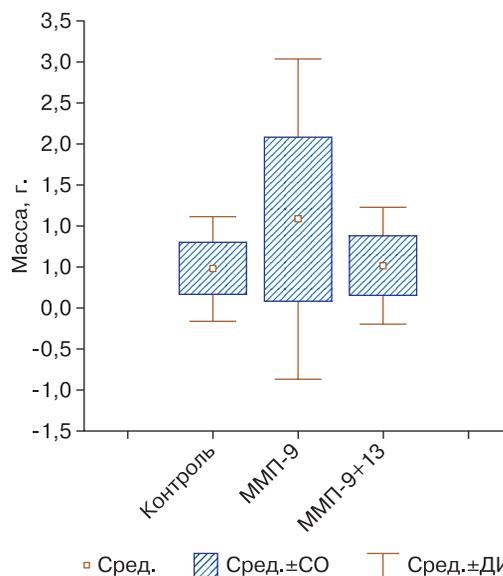


Рис. 5. Показатели массы опухолевых узлов в исследуемых группах.

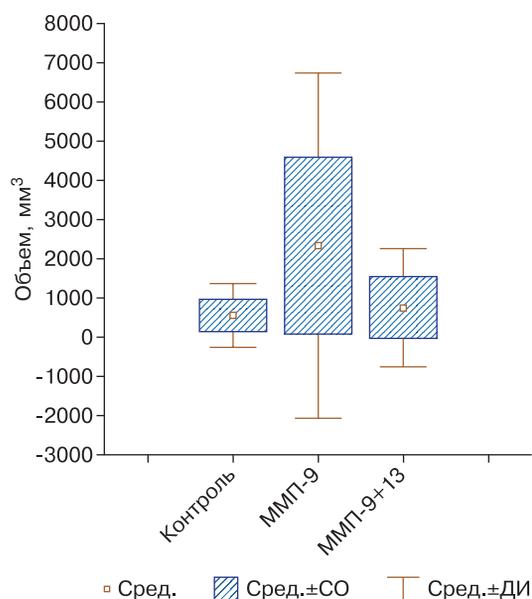


Рис. 6. Показатели объемов опухолевых узлов в исследуемых группах.

При измерении объема опухолевых узлов в экспериментальных группах получены статистически значимые различия в изменении объема опухоли по каждому дню наблюдения в каждой группе ($p < 0,05$). Однако статистически значимых различий в объеме опухоли на каждый день наблюдения при межгрупповых сравнениях не получено даже после начала терапии ингибитором ММП-9 (рис. 4). Имелась отчетливая тенденция к увеличению объема опухоли в группе животных, получающих терапию ингибитором в дозе, селективно ингибирующей ММП-9.

При сравнении исследуемых групп по массе первичного опухолевого узла статистически значимых различий не выявлено ($p = 0,49$), но также имелась тенденция к увеличению массы первичного опухолевого узла в группе мышей, получавших терапию ингибитором в дозе, селективно ингибирующей ММП-9 (рис. 5).

Аналогичные результаты получены при анализе объема опухолевых узлов – статистически значимых различий между группами не выявлено ($p = 0,4$), но также определялась тенденция к увеличению объема первичного опухолевого узла в группе с ингибированной ММП-9 (рис. 6).

Исследуя клеточную пролиферацию, мы анализировали процент пролиферирующих клеток в каждой группе. Статистически значимых различий уровней клеточной пролиферации в опухолевых узлах у мышей, получавших терапию ингибитором ММП, в обеих группах по сравнению с контрольной группой не выявлено. Однако установлено статистически значимое увеличение клеточной пролиферации меланомы в группе мышей, у которых селективно ингибирована ММП-9, по сравнению с группой, в которой ингибированы и ММП-9, и ММП-13 (рис. 7).

Предполагалось, что в группах животных, которые получали терапию ингибитором, опухолевый

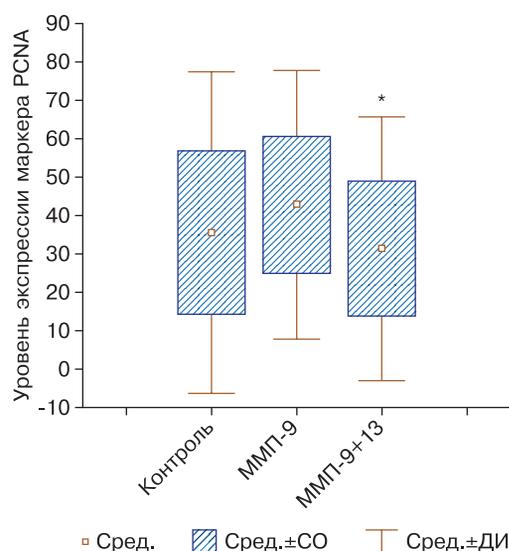


Рис. 7. Уровни экспрессии маркера клеточной пролиферации (PCNA) в исследуемых группах.

* $p < 0,05$ – статистически значимо по отношению к группе ММП-9.

рост и клеточная пролиферация в опухолевых узлах будут заторможены либо будут иметь слабopоложительную динамику в отличие от животных, не получавших терапию. Однако полученные результаты свидетельствуют об обратном. При этом в группе животных, получавших селективную терапию ингибитором ММП-9, в отличие от группы, в которой ингибированы ММП-9 и ММП-13, показатели клеточной пролиферации статистически значимо выше, а также наметилась тенденция к увеличению массы и объемов первичных опухолевых узлов.

Таким образом, ингибирование ММП-9 и ММП-13 не дает выраженного противоопухолевого эффекта, что может быть связано с активацией в данном случае других металлопротеиназ либо иных молекулярных механизмов, компенсирующих недостаточность эффектов ингибированных ферментов. Поэтому требуется дальнейшее изучение механизмов действия металлопротеиназ при меланоме кожи для оценки возможности использования их ингибиторов в качестве молекулярных терапевтических мишеней.

Исследование выполнено при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (№ 13-04-01381).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярмолинская М.И., Молотков А.С., Денисова В.М. Матричные металлопротеиназы и ингибиторы: классификация, механизм действия. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2012; 1: 113–25.
2. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.* 1999; 274(31): 21491–4.
3. Сидоренко Ю.С., Непомнящая Е.М., Гудцкова Т.Н. Современные направления изучения механизмов метастазирова-

- ния опухолей. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион*. 2004; 2: 17–20.
4. Рогова Л.Н., Шестернина Н.В., Замечник Т.В., Фастова И.А. Матриксные металлопротеиназы, их роль в физиологических и патологических процессах. *Вестник новых медицинских технологий*. 2011; 2: 86–9.
 5. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2(3): 161–74.
 6. Алекперов Э.З., Наджафов Р.Н. Современные концепции о роли воспаления при атеросклерозе. *Кардиология*. 2010; 6: 88–91.
 7. Strand S., Vollmer P., Abeelen L., Gottfried D., Alla V., Heid H., et al. Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumour cells. *Oncogene*. 2004; 23(20): 3732–6.
 8. Клишо Е.В., Кондакова И.В., Чойнзонов Е.Л. Матриксные металлопротеиназы в онкогенезе. *Сибирский онкологический журнал*. 2003; 2: 62–70.
 9. Рыжакова О.С., Завалишина Л.Э., Андреева Ю.Ю., Соловьева Н.И. Интерстициальная коллагеназа, желатиназы А и В и их эндогенные ингибиторы при плоскоклеточной карциноме шейки матки. *Биомедицинская химия*. 2013; 1: 55–64.
 10. Xue M., March L., Sambrook P.N., Jackson C.J. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 2864–74.
 11. Ганусевич И.И. Роль матриксных металлопротеиназ (ММП) при злокачественных новообразованиях. *Онкология*. 2010; 2: 108–17.
 12. Brinckerhoff C.E., Rutter J.L., Benbow U. Interstitial collagenases as markers of tumor progression. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6(12): 4823–30.
 13. Meierjohann S., Hufnagel A., Wende E., Kleinschmidt M.A., Wolf K., Friedl P., et al. MMP13 mediates cell cycle progression in melanocytes and melanoma cells: in vitro studies of migration and proliferation. *Mol. Cancer*. 2010; 9: 201. <http://www.molecular-cancer.com/content/9/1/201>.
 14. Cheng K., Xie G., Raufman J.P. Matrix metalloproteinase-7-catalyzed release of HB-EGF mediates deoxycholytaurine-induced proliferation of a human colon cancer cell line. *Biochem. Pharmacol*. 2007; 73(7): 1001–12.
 15. Deng H., Guo R.F., Li W.M., Zhao M., Lu Y.Y. Matrix metalloproteinase 11 depletion inhibits cell proliferation in gastric cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 326(2): 274–81.
 16. Jiang Z.Q., Zhu F.C., Qu J.Y., Zheng X., You C.L. Relationship between expression of matrix metalloproteinase (MMP-9) and tumor angiogenesis, cancer cell proliferation, invasion, and metastasis in invasive carcinoma of cervix. *Ai Zheng*. 2003; 22(2): 178–84.
 17. Гарькавцева Р.Ф., Гарькавцев И.Ф. Молекулярно-генетические аспекты злокачественных новообразований. *Вестник РАМН*. 1999; 2: 38–44.
 - action. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2012; 61(1): 113–5. (in Russian)
 2. Nagase H., Woessner J.F. Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem*. 1999; 274(31): 21491–4.
 3. Sidorenko Yu.S., Nepomnyashchaya E.M., Gudtskova T.N. Modern trends in the study of the mechanisms of tumor metastasis. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region*. 2004; 2: 17–20. (in Russian)
 4. Rogova L.N., Shesternina N.V., Zamechnik T.V., Fastova I.A. Matrix metalloproteinases and their role in physiological and pathological processes. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy*. 2011; 2: 86–9. (in Russian)
 5. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer*. 2002; 2(3): 161–74.
 6. Alekperov E.Z., Nadzhafov R.N. Modern concepts of the role of inflammation in atherosclerosis. *Kardiologiya*. 2010; 6: 88–91. (in Russian)
 7. Strand S., Vollmer P., Abeelen L., Gottfried D., Alla V., Heid H., et al. Cleavage of CD95 by matrix metalloproteinase-7 induces apoptosis resistance in tumour cells. *Oncogene*. 2004; 23(20): 3732–6.
 8. Klishe E.V., Kondakova I.V., Choyzonov E.L. Matrix metalloproteinases in cancerogenesis. *Sibirskiy onkologicheskii zhurnal*. 2003; 2: 62–70. (in Russian)
 9. Ryzhakova O.S., Zavalishina L.E., Andreeva Yu.Yu., Soloveva N.I. Interstitial collagenase, gelatinase A and B and their endogenous inhibitors in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2013; 1: 55–64. (in Russian)
 10. Xue M., March L., Sambrook P.N., Jackson C.J. Differential regulation of matrix metalloproteinase 2 and matrix metalloproteinase 9 by activated protein C: relevance to inflammation in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2007; 56(9): 2864–74.
 11. Ganusevich I.I. The role of matrix metalloproteinases (MMPs) in malignant tumors. *Onkologiya*. 2010; 2: 108–17. (in Russian)
 12. Brinckerhoff C.E., Rutter J.L., Benbow U. Interstitial collagenases as markers of tumor progression. *Clin. Cancer Res*. 2000; 6(12): 4823–30.
 13. Meierjohann S., Hufnagel A., Wende E., Kleinschmidt M.A., Wolf K., Friedl P., et al. MMP13 mediates cell cycle progression in melanocytes and melanoma cells: in vitro studies of migration and proliferation. *Mol. Cancer*. 2010; 9: 201. doi: 10.1186/1476-4598-9-201. <http://www.molecular-cancer.com/content/9/1/201>.
 14. Cheng K., Xie G., Raufman J.P. Matrix metalloproteinase-7-catalyzed release of HB-EGF mediates deoxycholytaurine-induced proliferation of a human colon cancer cell line. *Biochem. Pharmacol*. 2007; 73(7): 1001–12.
 15. Deng H., Guo R.F., Li W.M., Zhao M., Lu Y.Y. Matrix metalloproteinase 11 depletion inhibits cell proliferation in gastric cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2005; 326(2): 274–81.
 16. Jiang Z.Q., Zhu F.C., Qu J.Y., Zheng X., You C.L. Relationship between expression of matrix metalloproteinase (MMP-9) and tumor angiogenesis, cancer cell proliferation, invasion, and metastasis in invasive carcinoma of cervix. *Ai Zheng*. 2003; 22(2): 178–84.
 17. Garkavtseva R.F., Garkavtsev I.F. Molecular genetic aspects of malignant tumors. *Vestnik RAMN*. 1999; 2: 38–44. (in Russian)

Поступила 25.11.13

REFERENCES

1. Yarmolinskaya M.I., Molotkov A.S., Denisova V.M. Matrix metalloproteinases and inhibitors: classification, mechanism of

Received 25.11.13