

Експресія матричних металопротеїназ у дифузних гліомах: діагностична роль

Т. В. Шинкаренко

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

Дифузні гліоми – злоякісні пухлини з високою інвазивністю, що забезпечується синтезом протеаз, зокрема матричних металопротеїназ (ММР). Експресія металопротеїназ неодноразово фіксувалася в різних формах дифузних гліом, однак значення особливостей експресії в диференціальній діагностиці потребує додаткових досліджень.

Мета роботи – визначити діагностичну роль особливостей експресії ММР-3 та ММР-9 у дифузних гліомах головного мозку різного гістологічного типу та ступеня злоякісності.

Матеріали та методи. Здійснили гістологічне та імуногістохімічне дослідження 52 дифузних гліом астроцитарного та олигодендрогліального типу з Grade (ступенем злоякісності) II–IV. Середній вік пацієнтів становив 43,13 року (від 22 до 73 років), співвідношення чоловіків і жінок – 1,08:1.

Результати. У дифузних гліомах інтенсивність експресії ММР-3 та ММР-9 і локалізація накопичених відповідних протеїнів були подібними (інтенсивність експресії збігалась у 76,9 % новоутворень). Для ММР була характерна переважно цитоплазматична реакція в пухлинних клітинах, а також ендотелію судин. Виражена (++) експресія ММР-3 – характерна для 80,8 % гліобластом (Grade IV за ВООЗ), 57,1 % пухлин, що належать до Grade III, та тільки для 14,3 % дифузних астроцитом та олигодендрогліом ($p < 0,01$). Частка гліобластом із вираженою експресією ММР-9 сягала 75 %, у дифузних гліомах Grade II–III подібну інтенсивність експресії ММР-9 реєстрували у 42,9 % і 37,7 % пухлин відповідно ($p < 0,05$). У астроцитарних пухлинах виражена експресія ММР спостерігалася частіше, ніж в олигодендрогліальних, але статистично значущої відмінності не зафіксовано ($p > 0,05$). Інтенсивність експресії ММР залежала від проліферативної активності пухлини та віку пацієнта ($p < 0,05$). Порівнюючи експресію ММР серед жінок і чоловіків, не виявили статистично вагомої різниці.

Висновки. Експресія ММР-3 та ММР-9 є подібною за інтенсивністю та локалізацією накопичених протеїнів у дифузних гліомах головного мозку. Інтенсивність експресії ММР залежить від ступеня злоякісності дифузних гліальних пухлин і Grade-залежних показників, що може використовуватись у диференціальній діагностиці.

Ключові слова:
дифузна гліома,
імуногістохімія,
діагностика,
ММР-3, ММР-9.

Патологія. – 2017. –
Т. 14, № 2(40). –
С. 167–171

DOI:
10.14739/2310-1237.
2017.2.109293

E-mail:
Timash3061990@
gmail.com

Експрессия матричных металлопротеиназ в диффузных глиомах: диагностическая роль

Т. В. Шинкаренко

Диффузные глиомы – злокачественные опухоли с высокой инвазивностью, которая обеспечивается синтезом протеаз, в частности матричных металлопротеиназ (ММР). Экспрессия металлопротеиназ неоднократно фиксировалась в различных формах диффузных глиом, однако значение особенностей экспрессии в дифференциальной диагностике глиальных опухолей требует дополнительных исследований.

Цель работы – определить диагностическую роль особенностей экспрессии ММР-3 и ММР-9 в диффузных глиомах головного мозга различного гистологического типа и степени злокачественности.

Материалы и методы. Осуществлено гистологическое и иммуногистохимическое исследования 52 образцов диффузных глиом астроцитарного и олигодендроглиального типа с Grade (степенью злокачественности) II–IV. Средний возраст пациентов составил 43,13 года (от 22 до 73 лет), соотношение мужчин и женщин – 1,08:1.

Результаты. В диффузных глиомах интенсивность экспрессии ММР-3 и ММР-9 и локализация накопленных белков были подобны (уровень экспрессии совпадает в 76,9 % новообразований). Для ММР была характерна преимущественно цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках, а также эндотелии сосудов. Выраженная (++) экспрессия ММР-3 была характерна для 80,8 % глиобластом (Grade IV по ВОЗ), 57,1 % опухолей, отнесенных к Grade III, и только для 14,3 % диффузных астроцитом и олигодендроглиом ($p < 0,01$). Доля глиобластом с выраженной экспрессией ММР-9 достигала 75 %, в диффузных глиомах Grade II–III подобный уровень экспрессии ММР-9 регистрировали в 42,9 % и 37,7 % опухолей соответственно ($p < 0,05$). В астроцитарных опухолях выраженная экспрессия ММР наблюдалась чаще, чем в олигодендроглиальных, однако статистически значимого различия не зафиксировано ($p > 0,05$). Интенсивность экспрессии ММР зависела от пролиферативной активности опухоли и возраста пациента ($p < 0,05$). При сравнении экспрессии ММР среди женщин и мужчин статистически значимой разницы выявлено не было.

Выводы. Экспрессия ММР-3 и ММР-9 подобны по интенсивности и локализации накопленных белков в диффузных глиомах головного мозга. Интенсивность экспрессии ММР зависит от степени злокачественности диффузных глиальных опухолей и Grade-зависимых показателей, что может быть использовано в дифференциальной диагностике.

Ключевые слова:
опухоль
головного мозга,
иммуногистохимия,
диагностика,
ММР-3, ММР-9.

Патология. – 2017. –
Т. 14, № 2(40). –
С. 167–171

Expression of matrix metalloproteinases in diffuse gliomas: diagnostic value

T. V. Shynkarenko

Diffuse gliomas are malignant tumors with high invasiveness, last is provided by the synthesis of proteases, in particular matrix metalloproteinases (MMPs). Expression of metalloproteinases has been repeatedly documented in different forms of diffuse gliomas, but the differential diagnostic possibilities of its usage need additional research.

Key words:
diffuse glioma,
immunohisto-
chemistry,
diagnostic tests,
MMP-3, MMP-9.

The aim of the work was to determine the diagnostic role of MMP-3 and MMP-9 expression in brain diffuse gliomas of different histological types and malignancy grades.

Materials and methods. Histological and immunohistochemical examination of diffuse astrocytic and oligodendroglial gliomas (Grade II-IV) was performed (52 samples). The average age of the patients was 43.13 years (age range was 22–73 years), the male: female ratio was 1.08:1.

Results. The intensity of MMP-3 and MMP-9 expression and localization of preserved proteins are similar in diffuse gliomas (however, expression levels coincide in 76.9 % of tumors). Predominantly cytoplasmic expression is showed by tumor cells, as well as vascular endothelium. The high level (++) expression of MMP-3 is characteristic for 80.8 % glioblastomas (Grade IV WHO), 57.1 % of the Grade III tumors, and only among 14.3 % of diffuse astrocytes and oligodendroglomas ($p < 0.01$). The proportion of glioblastomas with high level expression of MMP-9 reaches 75 %; the similar expression level of MMP-9 is recorded in Grade II-III diffuse gliomas (in 42.9 % and 37.7 % of tumors, respectively), $p < 0.05$. The high level expression of MMPs is more frequent in astrocytic tumors than in oligodendroglomas, but statistically significant difference is not observed ($p > 0.05$). Expression of MMPs depended on proliferative tumor activity and patient's age ($p < 0.05$). There was no statistically significant difference between MMPs expression in women and men.

Conclusions. The expression of MMP-3 and -9 is similar by pattern and intensity in diffuse gliomas of the brain. The intensity of MMPs expression depends on the malignancy grade and Grade-dependent features of diffuse glial tumors.

Дифузні гліоми головного мозку – злоякісні пухлини астроцитарного та олігодендрогліального типів II–IV ступенів злоякісності (Grade) за ВООЗ – характеризуються поширенням неопластичних клітин уздовж пучків білої речовини, судин, а також під мозковими оболонками [1,2], що унеможлиблює тотальне хірургічне видалення пухлини, а отже зумовлює високий ризик рецидивів і суттєво впливає на прогноз захворювання.

Відомо, що інвазивні властивості забезпечуються численними механізмами, серед них найдослідженишим є руйнування навколишньої клітинного матриксу (НКМ) [3,4]. НКМ – складна мережа, що побудована з колагенів, протеогліканів, фібронектину, ламініну тощо; виконує функцію бар'єра на шляху переміщення неопластично трансформованих клітин. Протеоліз НКМ відбувається під впливом ферментів, що належать здебільшого до родини матриксних металопротеїназ (ММР), серинових, цистеїнових та аспартатових протеїназ, надмірний синтез яких зафіксований у великій кількості солідних новоутворень [5].

ММР представлені 23 ферментами (ММР 1–23), що розділені на шість груп за особливостями будови та специфічністю до субстратів: колагенази, желатинази, стромелізини, матрілізини, ММР мембранного типу та інші (некласифіковані). Експресія ММР визначається в пухлинних клітинах, фіброблестах, ендотеліоцитах, нейтрофілах; ММР забезпечують деградацію структурних протеїнів НКМ, а також регулюють проліферацію, апоптоз, ангіогенез та імунну відповідь унаслідок протеоліза рецепторів, факторів росту та адгезії [6]. Регуляція активності ММР відбувається шляхом змін експресії відповідних генів, активації неактивних форм ферментів у НКМ і блокування активних ММР тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМР) чи неспецифічними інгібіторами протеаз (альфа-2 макроглобуліни) [7]. Визначення особливостей експресії ММР може стати основою для розробки та призначення специфічної таргетної терапії [8].

У дифузних гліомах визначається надмірна експресія переважно ММР-2, ММР-9 і деяких інших, неодноразово вказувалось на збільшення інтенсивності експресії ММР у високозлоякісних астроцитомах (Grade III–IV) [9–11], але частина дослідників не знайшли

статистичної значущості відмінностей експресії ММР у пухлинах різного ступеня злоякісності [12]. Також невизначеним залишилось співвідношення експресії ММР пухлинами астроцитарного та олігодендрогліального типів.

Мета роботи

Визначити діагностичну роль особливостей експресії ММР-3 та ММР-9 у дифузних гліомах головного мозку різного гістологічного типу та ступеня злоякісності.

Матеріали і методи дослідження

Дослідили 52 дифузні гліоми пацієнтів, які лікувались у нейрохірургічному відділенні Дніпропетровської обласної клінічної лікарні імені І. І. Мечникова протягом 2010–2017 рр. Пацієнти не отримували хіміо- чи радіотерапії до операції. Гістологічний діагноз встановлений згідно з сучасними гістологічними та імуногістохімічними критеріями [2]. У дослідження включені 7 дифузних астроцитом (Grade II), 9 анапластичних астроцитом (Grade III), 24 гліобластоми (Grade IV), 7 олігодендрогліом (Grade II), 5 анапластичних олігодендрогліом (Grade III). Середній вік пацієнтів становив $43,12 \pm 11,20$ року. Співвідношення чоловіків і жінок – 1,08:1.

Імуногістохімічний метод. Імуногістохімічне дослідження здійснили згідно з протоколами компанії Termo Scientific (TS), (США): для визначення експресії ММР-3 (клон SL-1 ID3, р. 1:200 (TS,США)), ММР-9 (клон Ab-1 GE-213, р. 1:200 (TS,США)) та Ki-67 (клон sp6, р. 1:400 (TS, США)) у зрізах завтовшки 4 мкм використовували систему візуалізації Lab Vision Quanto (TS, США) з виявленням білкового ланцюга за допомогою DAB Quanto Chromogen (TS, США). Експресію ММР визначали за локалізацією накопиченого білка у структурах пухлин (пухлинні клітини, судини, вогнища некрозу, кальцифікати), а також напівкількісно за рівнем накопичення у структурах неоплазії («-» – відсутнє, «+/-» – слабке, «+» – помірне, «+ /++» – виражене, «+++» – максимальне накопичення) та інтенсивністю експресії: «+» (10–40 % площі ділянки зрізу з найбільшою інтенсивністю експресії), «+++» (коричневий колір займає >40 % площі «гарячої ділянки»). Площа

коричневого кольору визначалася шляхом послідовних деконволюції, бінаризації, гістограми кольорів (ImageJ). Індекс проліферації (ІП) визначали за методикою, що описана раніше [13,14], як середнє значення співвідношення кількості Ki-67-імунореактивних ядер до загальної кількості пухлинних ядер у фотографіях зон новоутворення з найбільшим скупченням клітин, що проліферують.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програмного забезпечення DoctorStat (версія 1.9). Дані представлені у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення, m – стандартна похибка середнього. Статистичну значущість відмінності результатів у групах досліджуваних пухлин перевірено за допомогою точного тесту Фішера (2xN). Значення $p < 0,05$ прийнято статистично значущим [15].

Результати та їх обговорення

Індекс проліферації пухлинних клітин у дифузних астроцитарних та олігодендрогліальних пухлинах головного мозку коливався від 0,9 до 32,6 %, середнє значення – $15,4 \pm 10,3$ %. Найвищі значення ІП зареєстровані у гліобlastомах ($18,8 \pm 8,4$ %), найнижчі – у пухлинах, що належать до Grade II, – $3,6 \pm 2,1$ %. Анапластичні гліоми (Grade III) характеризувалися високими значеннями ІП, але поступалися гліобlastомам ($14,2 \pm 9,1$). ІП < 10 % був властивий 21 пухлині (40,4 %).

Локалізація MMP-3 і MMP-9 у дифузних гліомах була дуже подібною (табл. 1). Максимальна експресія MMP-3 та MMP-9 визначалася в ендотеліальних клітинах судин гліом (++) , які різко виділялися в оточенні негативних перичитів і сполучної тканини – особливо у великих судинах (рис. 1,2). Також максимальний рівень експресії був властивий перинуклеарній зоні пухлинних клітин, тоді як відростки формували слабопозитивний фон, а невиражену інтрануклеарну реакцію реєстрували рідко. Менш інтенсивна експресія визначалася в пухлинних клітинах із багатьма ядрами або у стані мітозу. Більш інтенсивна експресія MMP спостерігалася на периферії пухлини та периваскулярно. У навколосудинній зоні пухлин виявлялись поодинокі імунореактивні нейтрофіли та макрофаги. Потрібно відзначити інтенсивне накопичення MMP (++) у зовнішніх шарах кальцифікатів при менш позитивному центрі обвапнування. Ділянки некрозу показали несуттєве накопичення MMP, що вказувало на незначну роль, яку вони відіграють у резорбції некротизованої тканини гліом. У реактивних астроцитах у перифокальній зоні олігодендрогліом спостерігалася значна перинуклеарна експресія MMP-3 (++) , дещо інтенсивніша за експресію MMP-9 (+). Протилежне співвідношення зафіксоване в геміоцитах.

Інтенсивність експресії MMP-3 та MMP-9 (табл. 2). Виражена експресія MMP статистично вірогідно частіше фіксувалася у пухлинах більш літніх пацієнтів (> 50 років), а також у пухлинах, для яких була властива інтенсивна проліферація пухлинних клітин (ІП > 10), $p < 0,01$. Експресія MMP не залежала від статі пацієнтів ($p > 0,05$). У астроцитарних гліомах частіше спостерігали інтенсивну експресію, ніж в олігодендрогліальних пухлинах. Однак статистичної значущості остання

Таблиця 1. Локалізація та рівень накопичення MMP-3 та MMP-9 у дифузних гліомах

Локалізація	MMP-3	MMP-9
Пухлинні клітини:		
інтрануклеарно	+/-	+/-
перинуклеарно	+/++	+/++
відростки	+/-	+
Ендотелій судин	++	++
Сполучна тканина судин	-	-
Реактивні астроцити (периферія пухлини)	++	+
Некротизована тканина	+	+
Багатоядерні клітини	+/-	+/-
Клітини з фігурами мітозу	+/-	+/-
Геміоцити	+/++	++
Кальцифікати	++	++

-: відсутнє; +/-: слабке; +: помірне; +/++: виражене; ++: максимальне накопичення.

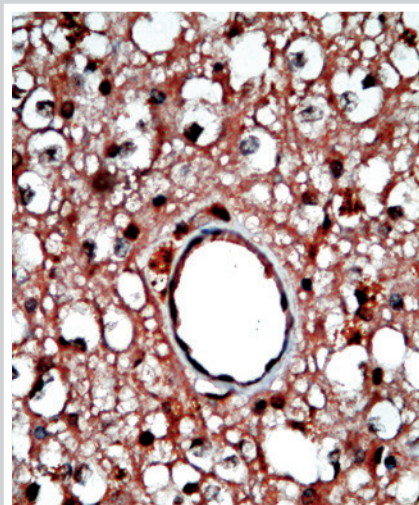


Рис. 1. Олігодендрогліома (Grade II). Виражена експресія MMP-9 ендотелієм судин. ІГХ метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. 36. $\times 1000$.

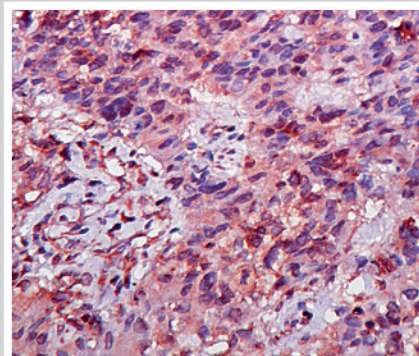


Рис. 2. Гліобlastома (Grade IV). Експресія MMP-9 ендотелієм гломерулоїдних судин. ІГХ метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. 36. $\times 400$.

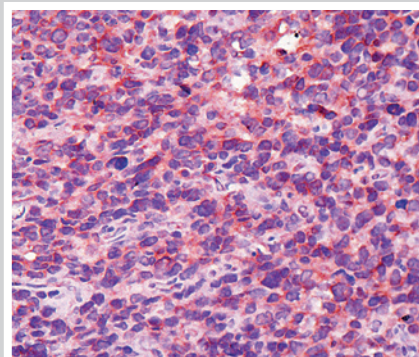


Рис. 3. Гліобlastома (Grade IV). Інтенсивна (++) експресія MMP-9 пухлинними клітинами (переважно перинуклеарна реакція). ІГХ метод, додаткове забарвлення гематоксилином Майєра. 36. $\times 400$.

Таблиця 2. Взаємозв'язок між експресією MMP і клініко-морфологічними характеристиками дифузних гліом головного мозку (n, %, p)

	n	MMP-3		p	MMP-9		p
		+	++		+	++	
Стать							
Чоловіча	27	12 44,4 %	15 55,6 %	0,781	10 37,0 %	17 63,0 %	0,403
Жіноча	25	13 52,0 %	12 48,0 %		13 52,0 %	12 48,0 %	
Вік							
<50	31	19 61,3 %	12 38,7 %	0,026*	18 58,1 %	13 41,9 %	0,023*
>50	21	6 28,6 %	15 71,4 %		5 23,8 %	16 76,2 %	
ІП							
<10	21	16 76,2 %	5 23,8 %	0,002*	15 71,4 %	6 28,6 %	0,002*
>10	31	9 29,0 %	22 71,0 %		8 25,8 %	23 74,2 %	
Тип пухлини							
астроцитарний	40	15 37,5 %	23 57,5 %	0,06	16 66,7 %	24 60,0 %	0,32
олігодендрогліальний	12	10 83,3 %	4 16,7 %		7 58,3 %	5 41,7 %	
Grade пухлини							
Grade II	14	12 85,7 %	2 14,3 %	0,003*	8 57,1 %	6 42,9 %	0,037*
Grade III	14	6 42,9 %	8 57,1 %		9 64,3 %	5 37,7 %	
Grade IV	24	7 29,2 %	17 80,8 %		6 25,0 %	18 75,0 %	
Усього	52	25	27		23	29	

*: відмінність статистично значуща при $p < 0,05$.

залежність не мала ($p > 0,05$). Пухлинним клітинам дифузних астроцитом та олігодендрогліом (Grade II) була властива неінтенсивна експресія MMP-9 (рис. 1), в анапластичних астроцитомах та анапластичних олігодендрогліомах (Grade III) визначалась тенденція до інтенсивної експресії пухлинними клітинами MMP, а гліобластоми (рис. 2, 3) характеризувались здебільшого вираженою експресією MMP (++) . Інтенсивніша експресія MMP властива злякнішим дифузним гліомам (MMP-3 $p < 0,01$; MMP-9 $p < 0,05$). Виявлений значний прямий взаємозв'язок між експресією MMP-3 та MMP-9 у дифузних гліомах головного мозку ($p < 0,001$) (табл. 2). Статистично вірогідної відмінності показників експресії MMP у пухлинах астроцитарного та олігодендрогліального типів не зафіксували, але виявили суттєво вищі значення інтенсивності експресії MMP-3 та MMP-9 у астроцитарних пухлинах (табл. 2).

Дослідження інших авторів продемонстрували чималий вплив різноманітних генетичних та антигенних властивостей на ступінь злякнісності та прогноз дифузних гліом. Особлива увага приділяється експресії MMP-2 та MMP-9, що пояснюється їхнім внеском у переміщення неопластичних клітин у НКМ головного мозку [4,8]. V. Thoms et al. (2003), як і ми, спостерігали концентрування MMP периваскулярно, а також у перифокальних зонах пухлин [11]. Локалізація MMP у пухлинних клітинах і в ендотелії судин пояснюється їхнім підвищеним інтрацелюлярним синтезом із наступним виділенням у навколишню клітинний простір [4,6].

Як встановлено нами раніше, ІП і вік хворих є Grade-залежними факторами [12], що пояснює їхній взаємозв'язок з інтенсивністю експресії MMP. Q. Хуе (2017) у клітинній культурі гліобластоми показав, що надлишкова експресія MMP-9 стимулює клітинну проліферацію [10] і може бути одним із механізмів пухлинної прогресії.

Висновки

1. У дифузних гліомах визначається однакове за локалізацією накопичення MMP-3 та MMP-9, а для 76,9 % дифузних гліом характерна також подібна інтенсивність експресії MMP-3 та MMP-9. Виражена (++) експресія MMP-3 характерна для 80,8 % гліобластом (Grade IV за ВООЗ), для 57,1 % анапластичних гліом (Grade III) та для 14,3 % дифузних астроцитом та олігодендрогліом ($p < 0,01$).

2. Виражена експресія MMP-9 спостерігається у 75 % гліобластом, а також реєструється у 42,9 % дифузних гліом Grade II та у 37,7 % анапластичних гліальних пухлин Grade III ($p < 0,05$).

3. У астроцитарних пухлинах виражена експресія MMP спостерігається частіше, ніж в олігодендрогліальних, але статистично значущої відмінності не зафіксували ($p > 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні діагностичної та прогностичної ролі інших клініко-морфологічних та ІГХ характеристик дифузних гліом головного мозку.

Фінансування. Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи «Розробка діагностичних і прогностичних критеріїв новоутворень різних локалізацій з урахуванням біологічних показників активності пухлинного процесу» (номер держреєстрації 0116U002827), 2016–2018.

Funding. The research was carried out within the scientific-research work “Development of diagnostic and prognostic criteria for neoplasms of different localizations with considering biological indices of tumor process activity” (State registration number 0116U002827), 2016–2018.

Список літератури

- [1] Claes A. Diffuse glioma growth: a guerilla war / A. Claes, A.J. Idema, P. Wesseling // Acta neuropathologica. – 2007. – Т. 114. – №5. – С. 443–458.
- [2] WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System / W.K. Cavenee, S.Y. Leung, C. Hawkins et al. – Lyon: IARC, 2016. – 408 pp.
- [3] Mechanisms regulating glioma invasion / I. Paw, R.C. Carpenter, K. Watabe et al. // Cancer letters. – 2015. – Т. 362. – №1. – С. 1–7.
- [4] Turner S.G. Mechanisms of Glioma Cell Invasion / S.G. Turner, M. Ahmad, S.A. Toms // Neurooncology-Newer Developments. – InTech, 2016.
- [5] Mawrin C. Glioma and Extracellular Matrix / C. Mawrin, C. Seidenbecher // Glioma Cell Biology. – Springer Vienna, 2014. – С. 271–292.
- [6] Sternlicht M.D. How matrix metalloproteinases regulate cell behavior / M.D. Sternlicht, Z. Werb // Annual review of cell and developmental biology. – 2001. – Т. 17. – №1. – С. 463–516.
- [7] Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo / J. Gaffney, I. Solomonov, E. Zehorai, I. Sagi // Matrix Biology. – 2015. – Т. 44. – С. 191–199.
- [8] Jabłońska-Trypuć A. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs / A. Jabłońska-Trypuć, M. Matejczyk, S. Rosochacki // Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry. – 2016. – Т. 31. – №1. – С. 177–183.

- [9] The clinical utility of matrix metalloproteinase 9 in evaluating pathological grade and prognosis of glioma patients: a meta-analysis / X. Yang, S. Lv, Y. Liu et al. // *Molecular neurobiology*. – 2015. – Т. 52. – №1. – С. 38–44.
- [10] High expression of MMP9 in glioma affects cell proliferation and is associated with patient survival rates / Q. Xue, L. Cao, X.Y. Chen et al. // *Oncology Letters*. – 2017. – Т. 13. – №3. – С. 1325–1330.
- [11] Thorns V. Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 and MMP-11 in human astrocytic and oligodendroglial gliomas / V. Thorns, G.F. Walter, C. Thorns // *Anticancer research*. – 2003. – Т. 23. – №5A. – P. 3937–3944.
- [12] Matrix metalloproteinase-2 and-9 expression in astrocytic tumors / K. Kunishio, M. Okada, Y. Matsumoto et al. // *Brain tumor pathology*. – 2003. – Т. 20. – №2. – С. 39–45.
- [13] Пославська О.В. Методологія використання програмного забезпечення для аналізу цифрових мікрофотографій на базі курсу патоморфології з метою підвищення професійного рівня студентів і науковців / О.В. Пославська // *Morphologia*. – 2015. – Т. 9. – №3. – С. 122–126.
- [14] Шпонька І.С. Характеристика та аналіз KI-67-імунореактивності в астроцитоммах головного мозку / І.С. Шпонька, Т.В. Шинкаренко, О.В. Пославська // *Морфологія*. – 2016. – Т. 10. – №1. – С. 96–101.
- [15] Антомонов М.Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М.Ю. Антомонов. – К., 2006. – 558 с.

References

- [1] Claes, A., Idema, A. J., & Wesseling, P. (2007). Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta neuropathologica*, 114(5), 443–458. doi: 10.1007/s00401-007-0293-7.
- [2] Cavenee, W. K., Leung, S. Y., Hawkins, C., Van Meir, E. G., Burger, P. C., & Tabori, U. (2016). *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, Revised*. Lyon: IARC.
- [3] Paw, I., Carpenter, R. C., Watabe, K., Debinski, W., & Lo, H. W. (2015). Mechanisms regulating glioma invasion. *Cancer letters*, 362(1), 1–7. doi: 10.1016/j.canlet.2015.03.015.
- [4] Turner, S. G., Ahmad, M., & Toms, S. A. (2016). Mechanisms of Glioma Cell Invasion. *Neurooncology-Newer Developments*. InTech. doi: 10.5772/63126.
- [5] Mawrin, C., & Seidenbecher, C. (2014). Glioma and Extracellular Matrix. *Glioma Cell Biology*, (pp. 271–292). Springer Vienna. doi: 10.1007/978-3-7091-1431-5_10.
- [6] Sternlicht, M. D., & Werb, Z. (2001). How matrix metalloproteinases regulate cell behavior. *Annual review of cell and developmental biology*, 17(1), 463–516. doi: 10.1146/annurev.cellbio.17.1.463.
- [7] Gaffney, J., Solomonov, I., Zehorai, E., & Sagi, I. (2015). Multilevel regulation of matrix metalloproteinases in tissue homeostasis indicates their molecular specificity in vivo. *Matrix Biology*, 44, 191–199. doi: 10.1016/j.matbio.2015.01.012.
- [8] Jabłońska-Trypuć, A., Matejczyk, M., & Rosochacki, S. (2016). Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 31(sup1), 177–183. doi: 10.3109/14756366.2016.1161620.
- [9] Yang, X., Lv, S., Liu, Y., Li, D., Shi, R., Tang, Z., et al. (2015). The clinical utility of matrix metalloproteinase 9 in evaluating pathological grade and prognosis of glioma patients: a meta-analysis. *Molecular neurobiology*, 52(1), 38–44. doi: 10.1007/s12035-014-8850-2.
- [10] Xue, Q., Cao, L., Chen, X. Y., Zhao, J., Gao, L., Li, S. Z., & Fei, Z. (2017). High expression of MMP9 in glioma affects cell proliferation and is associated with patient survival rates. *Oncology Letters*, 13(3), 1325–1330. doi: 10.3892/ol.2017.5567.
- [11] Thorns, V., Walter, G. F., & Thorns, C. (2003). Expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, MMP-10 and MMP-11 in human astrocytic and oligodendroglial gliomas. *Anticancer research*, 23(5A), 3937–3944.
- [12] Kunishio, K., Okada, M., Matsumoto, Y., & Nagao, S. (2003). Matrix metalloproteinase-2 and-9 expression in astrocytic tumors. *Brain tumor pathology*, 20(2), 39–45. doi: 10.1007/s10014-003-0140-9.
- [13] Poslavska, O. V. (2015) Metodolohiia vykorystannia prohhrmnoho zabezpechennia dlia analizu tsyfrovyykh mikrofotohrafii na bazi kursu patomorfologii z metoiu pidvyshhennia profesijnoho rinvnia studentiv i naukovtsiv [Methodology for the use of software for the analysis of digital micrographs on the base of pathomorphology course in order to increase the professional level of students and scientists]. *Morphologia*, 9(3), 122–6. [in Ukrainian].
- [14] Shpon'ka, I. S., Shynkarenko, T. V., & Poslavska, O. V. (2016) Kharakterystyka ta analiz KI-67-immunoreaktyvnosti v astrotsytomakh holovnoho mozku [Characterization and analysis of KI-67-immunoreactivity in brain astrocytoma]. *Morphologia*, 10(1), 96–101. [in Ukrainian].
- [15] Antomov, M. (2006) *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannyh* [Mathematical processing and analysis of medical and biological data] Kyiv [in Russian].

Відомості про автора:

Шинкаренко Т. В., аспірант каф. патологічної анатомії і судової медицини, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро.

Сведения об авторе:

Шинкаренко Т. В., аспирант каф. патологической анатомии и судебной медицины, ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днипро.

Information about author:

Shynkarenko T. V., PhD student, Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine, State Establishment "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 22.05.2017

Після доопрацювання / Revised: 08.06.2017

Прийнято до друку / Accepted: 09.06.2017