

УДК 616-006

## ВЫЖИВАЕМОСТЬ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СОДЕРЖАНИЯ МАРКЕРОВ MMP-2, 7, 9 И TIMP-2 В ПЛАЗМЕ КРОВИ

© Н.А. Огнерубов, М.М. Давыдов, А.А. Иванников,  
Е.С. Герштейн, В.Л. Чанг, Н.Е. Кушлинский

*Ключевые слова:* рак желудка; общая выживаемость; маркеры MMP-2, 7, 9 и TIMP-2 в плазме крови.

Проведен анализ взаимосвязи содержания маркеров матриксных металлопротеиназ (MMP) 2, 7, 9 типов и тканевого ингибитора металлопротеиназ (TIMP) 2 типа в плазме крови, клинических данных с оценкой общей выживаемости у больных раком желудка. При этом на основании отдаленных результатов лечения выявлены наиболее значимые биологические маркеры в оценке раннего метастазирования опухоли. Так, содержание MMP-2 ниже уровня 270 нг/мл является прогностически неблагоприятным. Так, 5-летняя выживаемость при содержании MMP-2 более 270 нг/мл составляла 60,5 %, а ниже 270 нг/мл – 32,4 %. При этом величина различий в показателях общей выживаемости увеличивалась по мере повышения критерия Т. Так, при T1-2 различия 5-летней продолжительности жизни составляли 7 %, при T3 – 19,4 %, а при T4 – 57,1 %. Многофакторный анализ связи отдаленных результатов лечения в связи с индексами TNM показал, что критерий Т является определяющим прогноз заболевания ( $p = 0,018$ ). Выявлена тенденция к худшим отдаленным результатам при высоких значениях MMP-7 (более 2,3 нг/мл – медиана показателя). При этом различия 5-летней выживаемости достигали 16 %. Она была выраженной и достоверной у мужчин в возрасте до 60 лет. У этой категории лиц различия в продолжительности жизни составили 70 % ( $p = 0,0009$ ). Многофакторный анализ связи выживаемости с MMP-7, критериями TNM у мужчин, страдающих раком желудка, показал, что наибольшее значение в прогнозе имели уровни MMP-7 ( $p = 0,09$ ) и критерий Т ( $p = 0,11$ ), а меньшее – критерий N ( $p = 0,38$ ) и индекс M ( $p = 0,66$ ).

Рак желудка занимает второе место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Ежегодно в мире от этой болезни умирает более 800 тыс. человек [1]. В России летальность при раке желудка в течение года с момента установления диагноза составила 49,2 % [2–3]. Основные характеристики рака желудка – это глубина инвазии и метастазирование, которые являются причиной смерти [4–5]. Метастазирование опухоли – сложный многоступенчатый процесс, включающий потерю клеточной адгезии, повышение подвижности и инвазивной способности, возникновение путей для циркуляции опухолевых клеток, выход в новые ткани и колонизация там [6–8].

Матриксные металлопротеиназы – это семейство протеолитических ферментов, которые способствуют росту опухоли и метастазированию за счет их возможности уничтожать внеклеточный матрикс и базальную мембрану клетки.

Среди многих исследований MMP остается актуальным вопрос связи выживаемости больных и уровнем этих маркеров в плазме крови. Довольно много исследуется роль MMP в последовательности развития опухолей. Плохим прогностическим фактором является содержание MMP-2 и MMP-9 в опухоли желудка [9–11], в ткани опухоли молочной железы [12–13], легких [14–15], при колоректальном раке [16–17] и раке яичников [18].

В обзоре W. Shen et al. [19] показана корреляция между гиперэкспрессией MMP-2 и низкой выживаемостью больных раком желудка, особенно у пациентов из Азиатских стран. MMP-2 также связана с TNM стадией, глубиной инвазии, наличием или отсутствием метастазов в регионарные лимфатические узлы [20].

У больных, имеющих низкую экспрессию MMP-2 в сыворотке крови, общая выживаемость выше, чем у больных, у которых обнаружили высокую экспрессию этого фермента [21]. Но в других исследованиях уровень сывороточной MMP-2 был достоверно ниже у больных раком желудка по сравнению со здоровой группой [22]. При этом весьма противоречивые данные показаны в исследованиях MMP-2 в тканях. При низком уровне экспрессии MMP-2 в опухолевой ткани наблюдался неблагоприятный прогноз, и больные не проживали 5 лет после оперативного лечения [22–23].

MMP-7 в плазме крови больных раком желудка можно рассматривать в качестве маркера для оценки распространенности опухолевого процесса [24–25].

Известно, что MMP-9 разрушают базальную мембрану клетки, разрывая связи коллагена IV типа [26–27]. Однако точная роль MMP-9 в метастазировании опухоли и прогнозе остается неизвестной.

Довольно разные и противоречивые результаты исследований говорят об актуальности изучения матриксных металлопротеиназ. Следует искать возможности точного прогнозирования течения заболевания, т. к. от этого будет зависеть тактика лечения.

**Целью** настоящего исследования является изучение выживаемости больных раком желудка в зависимости от содержания в плазме крови матриксных металлопротеиназ 2, 7, 9 типов и TIMP-2 с учетом клинических данных после хирургического лечения.

Нами получена достоверная связь между содержанием MMP-2 в плазме крови больных раком желудка и отдаленными результатами лечения в общей группе больных по уровню, равному медиане показателя в 270 нг/мл ( $p = 0,0016$ ) (табл. 1, рис. 1). Низкие уровни

ММР-2 в плазме крови больных раком желудка следует считать прогностически неблагоприятными. Различия общей продолжительности жизни в общей группе пациентов проявлены только после 1 года наблюдения и на 5-летнем сроке составили 28 %. Важно отметить, что величина различий в показателях общей выживаемости в зависимости от уровня ММР-2 увеличивалась по мере повышения критерия Т. Так, если при Т1-Т2 различия в 5-летней продолжительности жизни составили 7 %, то при Т3 – уже 19,4 %, а при Т4 – 57,1 %.

Многофакторный анализ связи отдаленных результатов лечения с уровнем ММР-2, критериями Т, N и M показал, что критерий Т является фактором, определяющим прогноз заболевания ( $p = 0,018$ ). В меньшей степени отдаленные результаты лечения зависели от наличия и количества метастазов в лимфатические узлы ( $p = 0,14$ ), наличия отдаленных метастазов ( $p = 0,19$ ) и уровня ММР-2 в сыворотке крови ( $p = 0,18$ ).

В общей группе больных раком желудка получена тенденция к худшим отдаленным результатам лечения пациентов при высоких значениях ММР-7 в плазме крови (медиана показателя более 2,3 нг/мл). При этом различия в 5-летней выживаемости достигали 16 %.

Такая зависимость отсутствовала у больных женщин, но была выраженной и достоверной у мужчин ( $p = 0,014$ ). Различия в 5-летней выживаемости составили 44 % и особенно у пациентов в возрасте до 60 лет ( $p = 0,0009$ ), у которых различия 5-летней продолжительности жизни составили 70 % (табл. 2, рис. 2–3). Таким образом, уровни ММР-7, определенные в плазме крови больных раком желудка мужского пола, обладают прогностической ценностью.

Многофакторный анализ связи выживаемости с ММР-7, критериями TNM в группе мужчин, больных раком желудка, показал, что наибольшее значение в прогнозе имели уровни ММР-7 ( $p = 0,09$ ) и критерий Т ( $p = 0,11$ ) и меньшее – критерий N ( $p = 0,38$ ) и критерий M ( $p = 0,66$ ).

При этом частоты неблагоприятных «низких» значений ММР-7 в зависимости от основного клинического фактора (критерий Т) значимо не различались как в группе мужчин ( $p = 0,45$ ), так и в группе женщин ( $p = 0,8$ ). Однако в группе мужчин в возрасте до 60 лет обнаружена достоверная зависимость ( $p = 0,019$ ) между частотой «низких» значений ММР-7 и критерием Т. Так, при Т1 их частота равнялась 0 % (0 из 6), в группе

Таблица 1

Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в связи с уровнем маркера ММР-2 в плазме крови (нг/мл)

ММР-2	Градация	N	Медиана (мес.)	Выживаемость (%)		
				1-летняя	3-летняя	5-летняя
Общая группа $p = 0,016$	≤ 270	49	18,0	63,0 ± 6,9	40,5 ± 7,3	32,4 ± 7,2
	> 270	40	не достигн.	75,0 ± 6,8	63,8 ± 7,8	60,5 ± 8,1
Т1-Т2	≤ 270	11	не достигн.	90,9 ± 8,7	81,8 ± 11,6	70,1 ± 14,7
	> 270	18	не достигн.	88,0 ± 7,4	83,3 ± 8,8	77,4 ± 10,0
Т3	≤ 270	20	18,3	65,0 ± 10,7	35,1 ± 11,6	28,1 ± 11,1
	> 270	13	35,1	69,2 ± 12,8	59,3 ± 14,3	47,5 ± 15,6
Т4	≤ 270	14	8,6	32,7 ± 13,1	8,2 ± 7,8	0
	> 270	7	не достигн.	71,4 ± 17,1	57,1 ± 18,7	57,1 ± 18,7

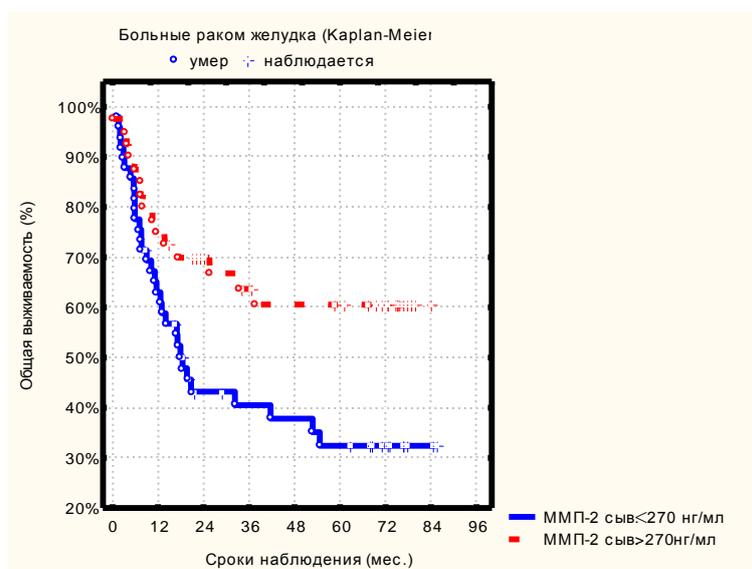


Рис. 1. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка с уровнем маркера ММР-2 (плазма крови) менее и более медианы показателя

Таблица 2

Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в зависимости от MMP-7 (плазма крови, нг/мл)

MMP-7	Градация	N	Медиана (мес.)	Выживаемость (%)		
				1-летняя	3-летняя	5-летняя
$p = 0,12$	$\leq 2,3$	39	не достигн.	$74,4 \pm 7,0$	$63,3 \pm 7,9$	$54,8 \pm 8,8$
	$> 2,3$	50	19,8	$63,7 \pm 6,8$	$43,2 \pm 7,1$	$38,6 \pm 7,0$
Пол муж. $p = 0,014$	$\leq 2,3$	24	не достигн.	$79,2 \pm 8,3$	$65,3 \pm 10,0$	$65,3 \pm 10,0$
	$> 2,3$	20	12,5	$54,2 \pm 11,3$	$27,1 \pm 10,3$	$21,7 \pm 9,5$
До 60 лет $p = 0,0009$	$\leq 2,3$	14	не достигн.	$85,7 \pm 9,4$	$78,6 \pm 11,0$	$78,6 \pm 11,0$
	$> 2,3$	12	10,2	$41,7 \pm 14,2$	$16,7 \pm 10,8$	$8,3 \pm 8,0$
Старше 60 лет	$\leq 2,3$	10	17,5	$70,0 \pm 14,5$	$37,3 \pm 19,0$	$37,3 \pm 19,0$
	$> 2,3$	8	30,0	$75,0 \pm 15,3$	$45,0 \pm 15,8$	$45,0 \pm 15,8$
Пол жен. $p = 0,4$	$\leq 2,3$	15	47,2	$66,7 \pm 12,2$	$53,3 \pm 12,9$	$46,7 \pm 12,9$
	$> 2,3$	30	37,2	$70,0 \pm 8,4$	$53,3 \pm 9,1$	$49,5 \pm 9,2$

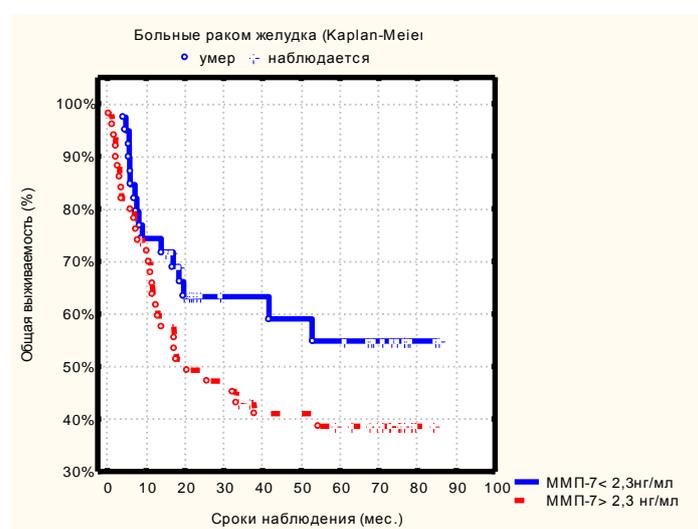


Рис. 2. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в зависимости от MMP-7 (плазма крови) менее и более медианы показателя

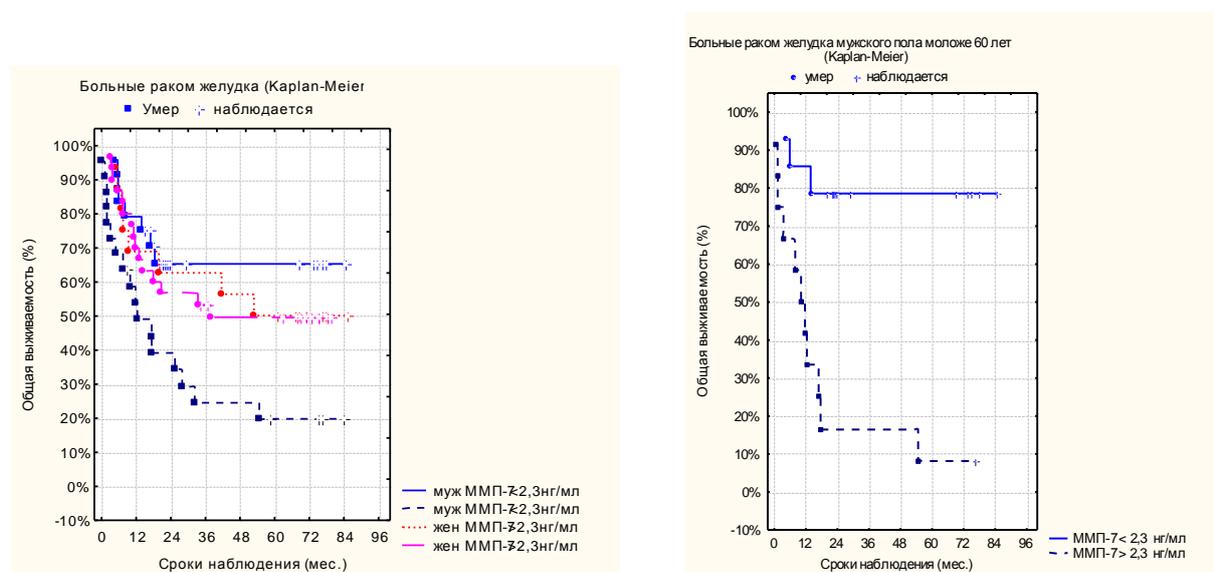


Рис. 3. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в зависимости от их пола и уровня MMP-7 (слева) и мужчин в возрасте до 60 лет в зависимости от уровня MMP-7 (справа)

с T2-T3 – 64,2 % (9 из 14) и была наибольшей при T4 – 83,3 % (5 из 6). Следовательно, в группе мужчин в возрасте до 60 лет оба фактора (критерий T и MMP-7) действуют согласованно, что и объясняет 70 % различия 5-летней выживаемости пациентов.

Не установлено связи отдаленных результатов лечения больных раком желудка с уровнями MMP-9 и TIMP-2 в сыворотке крови, и эти данные нами не приводятся. При многофакторном анализе эти маркеры также оказались не связанными с выживаемостью больных раком желудка.

Далее мы определяли выживаемость больных раком желудка при количественных сочетаниях маркеров MMP-2 и MMP-7 (табл. 2).

Оба благоприятных маркера выявлены в 15 (15,8 %) наблюдений, оба неблагоприятных – в 24 (25,3 %) наблюдений. При этом частота выявления одновременно двух неблагоприятных уровней марке-

ров повышалась с 0 % при T1 до 52,4 % при T4 ( $p = 0,01$ ) (рис. 4).

Анализ продолжительности жизни в общей группе больных раком желудка при различных сочетаниях MMP-2 и MMP-7 показал, что 5-летняя выживаемость была минимальной в подгруппе с одновременно неблагоприятными значениями маркеров ( $17,7 \pm 8,0$  %) и, напротив, наибольшей у больных с одновременно благоприятными значениями маркеров ( $71,4 \pm 12,1$  %) ( $p = 0,02$ ). Выживаемость при только одном неблагоприятном показателе была сходной (табл. 3).

Определяли продолжительность жизни у пациентов с раком желудка при сочетаниях MMP-2 и MMP-7 в подгруппах с различным критерием T (в связи с небольшим количеством наблюдений  $p$  не рассчитывали) (табл. 3, рис. 5). Установлено, что даже у больных с распространенностью T3-T4 при одновременно благоприятных уровнях обоих маркеров 5-летняя выживае-

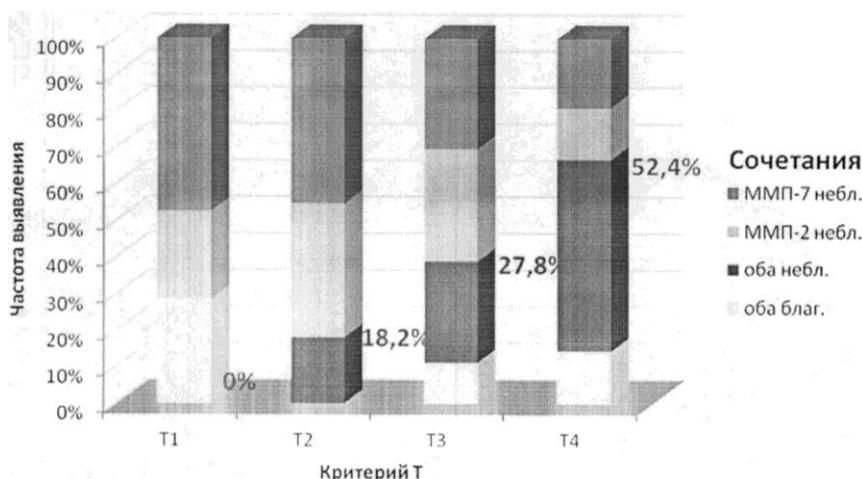


Рис. 4. Частота выявления сочетаний уровней маркеров MMP-2 и MMP-7 (плазма крови) в зависимости от критерия T

Таблица 3

Отдаленные результаты лечения больных раком желудка с учетом в зависимости от уровня MMP-2 (плазма крови, нг/мл)

Сочетание MMP-7 и MMP-2	N	Медиана (мес.)	Выживаемость (%)			
			1-летняя	3-летняя	5-летняя	
Общая группа $p = 0,02$	оба неблагоприят.	24	12,4.	$53,3 \pm 10,3$	$22,2 \pm 8,7$	$17,7 \pm 8$
	оба благоприят.	14	не достигн.	$78,6 \pm 10,9$	$71,4 \pm 12,1$	$71,4 \pm 12,1$
	MMP-2 неблагоприят.	25	47,1	$72,0 \pm 9,0$	$58,7 \pm 10,0$	$47,0 \pm 11,0$
	MMP-7 неблагоприят.	26	не достигн.	$73,1 \pm 8,7$	$61,5 \pm 9,5$	$57,1 \pm 9,8$
T1	оба благоприят.	5	не достигн.	$80,0 \pm 17,9$	$80,0 \pm 17,9$	$80,0 \pm 17,9$
	один неблагоприят.	15	не достигн.	$93,3 \pm 6,4$	$85,6 \pm 9,5$	$85,6 \pm 9,5$
	оба неблагоприят.	–	–	–	–	–
T2	оба благоприят.	–	–	–	–	–
	один неблагоприят.	7	не достигн.	$71,4 \pm 17,1$	$71,4 \pm 17,1$	$57,1 \pm 18,7$
	оба неблагоприят.	2	1 умер – 17,1 мес.; 1 жив – 62,8 мес.			
T3	оба благоприят.	4	не достигн.	Все живы 14,9 мес., 22,8 мес., 76,4 мес. и 77,5 мес.		
	один неблагоприят.	19	19,8	$68,4 \pm 10,7$	$43,9 \pm 12,0$	$26,3 \pm 12,0$
	оба неблагоприят.	10	10,2	$50,0 \pm 15,8$	$30,0 \pm 14,5$	$30,0 \pm 14,5$
T4	оба благоприят.	3	не достигн.	$66,7 \pm 27,2$	$66,7 \pm 27,2$	$66,7 \pm 27,2$
	один неблагоприят.	7	7,3	$42,9 \pm 18,7$	$28,6 \pm 17,1$	$28,6 \pm 17,1$
	оба неблагоприят.	11	11,3	$42,4 \pm 15,6$	$10,6 \pm 9,9$	0

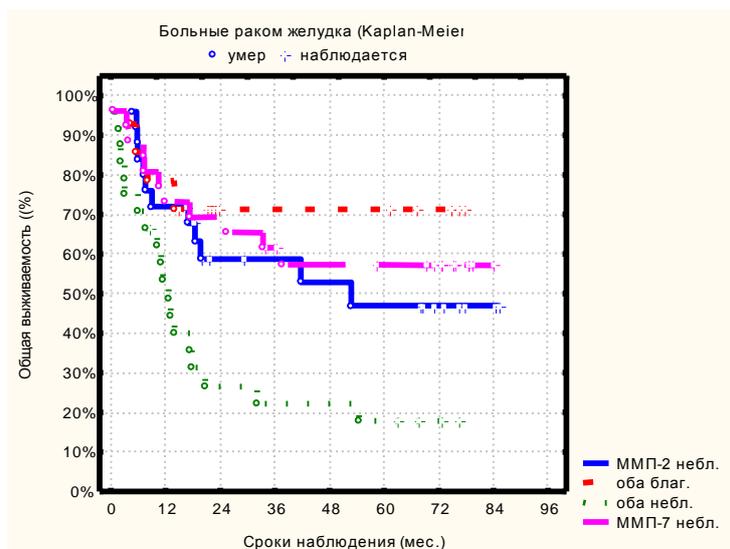


Рис. 5. Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в зависимости от сочетания уровней MMP-2 и MMP-7 (плазма крови)

мость равнялась  $85,7 \pm 13,2\%$  и практически не отличалась от таковой у больных с T1-T2 ( $80,0 \pm 17,9$ ). Наличие хотя бы одного неблагоприятного маркера уже при распространенности T2 снижало общую 5-летнюю продолжительность жизни до  $57,1 \pm 18,7$ , а при распространенности T3-T4 – до 26–28%. Оба неблагоприятных маркера достоверно чаще встречаются при T3-T4, а общая 5-летняя выживаемость в этих группах составила  $30 \pm 14,5$  и  $0\%$  соответственно.

При этом в группе мужчин несколько худшие отдаленные результаты лечения выявлены при неблагоприятных уровнях MMP-7, относительно неблагоприятных уровней только MMP-2. Различия при этом не превышали  $15\%$  ( $p > 0,05$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Проведенный многофакторный анализ связи выживаемости больных раком желудка с основными клиническими факторами, выделенными с помощью однофакторного анализа, показал, что содержание MMP-2 ( $p = 0,14$ ) и MMP-7 ( $p = 0,0069$ ) можно считать независимыми значимыми факторами прогноза рака желудка.

2. Матриксные металлопротеиназы 2 и 7 типов обладают доказанной прогностической значимостью, что позволяет рекомендовать их в клинической практике.

## ЛИТЕРАТУРА

- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J. Clin.* 2011. V. 61. P. 69-90.
- Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с.
- Состояние онкологической помощи населению России в 2013 г. / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2014. 235 с.
- Mehlen P., Puisieux A. Metastasis: a question of life or death // *Nat. Rev. Cancer.* 2006. V. 6 (6). P. 449-458.
- Weigelt B., Peterse J.L., van 't Veer L.J. Breast cancer metastasis: markers and models // *Nat. Rev. Cancer.* 2005. V. 5. P. 591-602.
- Fidler I.J. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited // *Nat. Rev. Cancer.* 2003. V. 3. P. 453-458.
- Gupta G.P., Massague J. Cancer metastasis: building a framework // *Cell.* 2006. V. 127. P. 679-695.

- Steeg P.S. Tumor metastasis: mechanistic insights and clinical challenges // *Nat. Med.* 2006. V. 12. P. 895-904.
- Ivannikov A.A., Chang V.L., Ognerubov N.A., Bulycheva I.V., Kushlinskiy N.E. Gastric cancer: matrix metalloproteinases // *Science and Education: materials of the VI international research and practice conference, Munich, June 27th–28th, 2014. Munich: Vela Verlag Waldk raiburg, 2014. P. 213-215.*
- Shen W., Xi H., Wei B., Chen L. The prognostic role of matrix metalloproteinase 2 in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. V. 140. P. 1003-1009.
- Zhang Q.W., Liu L., Chen R., Wei Y.Q., Li P., Shi H.S. et al. Matrix metalloproteinase-9 as a prognostic factor in gastric cancer: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. V. 13. P. 2903-2908.
- Jeziarska A., Motyl T. Matrix metalloproteinase-2 involvement in breast cancer progression: a mini-review // *Med. Sci. Monit.* 2009. V. 15. P. 32-40.
- Song J., Su H., Zhou Y.Y., Guo L.L. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in breast cancer patients: a meta-analysis // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2013. V. 14. P. 1615-1621.
- Peng W.J., Zhang J.Q., Wang B.X., Pan H.F., Lu M.M., Wang J. Prognostic value of matrix metalloproteinase 9 expression in patients with non-small cell lung cancer // *Clin. Chim. Acta.* 2012. V. 413. P. 1121-1126.
- Qian Q., Wang Q., Zhan P., Peng L., Wei S.Z., Shi Y. The role of matrix metalloproteinase 2 on the survival of patients with non-small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis // *Cancer Invest.* 2010. V. 28. P. 661-669.
- Li C.Y., Yuan P., Lin S.S., Song C.F., Guan W.Y., Yuan L. Matrix metalloproteinase 9 expression and prognosis in colorectal cancer: a meta-analysis // *Tumour Biol.* 2013. V. 34. P. 735-741.
- Jagt van der M.F., Wobbes T., Strobbe L.J., Sweep F.C., Span P.N. Metalloproteinases and their regulators in colorectal cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. V. 101. P. 259-269.
- Gadducci A., Cosio S., Tana R., Genazzani A.R. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009. V. 69. P. 12-27.
- Shen W., Xi H., Wei B., Chen L. The prognostic role of matrix metalloproteinase 2 in gastric cancer: a systematic review with meta-analysis // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 2014. V. 140 (6). P. 1003-1009.
- Shen Z., Ye Y., Xie Q., Liang B., Jiang K., Wang S. Effect of the number of lymph nodes harvested on the long-term survival of gastric cancer patients according to tumor stage and location: a 12-year study of 1,637 cases // *The American Journal of Surgery.* 2015. V. 15. P. 200-237.
- Xu X., Chen L., Xu B., Xie Q., Sun M., Deng X., Wu C., Jiang J. Increased MT2-MMP expression in gastric cancer patients is associated with poor prognosis // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015. V. 8 (2). P. 1985-1990.
- Lukasiewicz-Zajac M., Mroczko B., Guzinska-Ustymowicz K., Pryczynicz A., Gryko M., Kemona A., Kedra B., Szmitkowski M. Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and their tissue inhibitor 2 (TIMP-2) in gastric cancer patients // *Adv. Med. Sci.* 2013. V. 58 (2). P. 35-43.
- Donizy P., Rudno-Rudzinska J., Kaczorowski M., Kabarowski J., Frejlich E., Kielan W., Matkowski R., Halon A. Disrupted balance of MMPs/TIMPs in gastric carcinogenesis-paradoxical low MMP-2 expression in tumor and stromal compartments as a potential marker of unfavorable outcome // *Cancer Investigation.* 2015. P. 1-8.

24. Soleyman-Jahi S., Nedjat S., Abdirad A., Hoorshad N., Heidari R., Zendehelel K. Prognostic Significance of Matrix Metalloproteinase-7 in Gastric Cancer Survival: A Meta-Analysis // PLoS ONE. 2015. V. 10 (4). P. 1-17.
25. Иванников А.А., Чанг В.Л., Герштейн Е.С., Ступиди И.С., Огнерубов Н.А., Кушлинский Н.Е. Матриксные металлопротеиназы и их тканевой ингибитор 2 типа в плазме крови первичных больных раком желудка: клинический анализ // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2014. Т. 19. Вып. 6. С. 1928-1933.
26. Egeblad M., Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression // Nat. Rev. Cancer. 2002. V. 2. P. 161-174.
27. Короткова Е.А., Иванников А.А., Огнерубов Н.А., Герштейн Е.С., Чанг В.Л. Рак желудка: молекулярно-биологические особенности // Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. Тамбов, 2014. Т. 19. Вып. 3. С. 957-959.

Поступила в редакцию 2 апреля 2015 г.

Ognerubov N.A., Davydov M.M., Ivannikov A.A., Gershteyn E.S., Chang V.L., Kushlinskiy N.E. SURVIVAL OF PEOPLE HAVING STOMACH CANCER DEPENDING ON THE CONTENT OF MARKERS MMR-2, 7, 9 AND TIMP-2 IN BLOOD PLASMA

The analysis of connection of content of markers of matrix metalloproteinase (MMR) of 2, 7, 9 type and tissue inhibitor of

metalloproteinase (TIMP) of the 2 type in blood plasma, clinical data with the estimate of general survival at people having stomach cancer is carried out. At the basis of distant results of treatment the most significant biological markers in the estimate of early metastasis of tumor are revealed. Thus, the content of MMR-2 lower the level of 270 ng/mg is prognostic unpleasant. Thus, 5 year survival at the content of MMR-2 more than 270 ng/mg is 60.5 % and lower than 270 ng/mg – 32.4 %. At this the difference in the indices of general survival has increased, increasing the T criteria. Thus, at T1-2 the difference of 5 year longevity of life is 7 %, at T3 – 19.4 % and at T4 – 57.1 %. Multifactor analysis of connection of distant results of treatment according to indices TNM showed that T criteria is the defining prognosis of disease ( $p = 0.018$ ). The tendency to worst distant results at high value of MMR-7 (more than 2.3 ng/mg – median of the index) is revealed. At this the differences of 5 year survival reached 16 %. It was evident and significant at men at the age up to 60 years. At this category of people the differences in longevity of life was 70 % ( $p = 0.0009$ ). Multifactor analysis of connection of survival with MMR-7, criteria TNM at men having stomach cancer showed the most important meaning in the prognosis, had levels MMR-7 ( $p = 0.09$ ) and T criteria ( $p = 0.11$ ) and less – N criteria ( $p = 0.38$ ) and index M ( $p = 0.66$ ).

*Key words:* stomach cancer; general survival; markers MMR- 2, 7, 9 and TIMP-2 in blood plasma.

Огнерубов Николай Алексеевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, кандидат юридических наук, заслуженный работник высшей школы РФ, зав. кафедрой анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

Ognerubov Nikolay Alekseevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Candidate of Jurisprudence, Honored Worker of Higher School of Russian Federation, Head of Anatomy Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

Давыдов Михаил Михайлович, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, кандидат медицинских наук, руководитель торако-абдоминального отделения, e-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

Davydov Mikhail Mikhaylovich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Candidate of Medicine, Head of Thoracal and Abdominal Department, e-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

Иванников Андрей Андреевич, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, старший преподаватель кафедры анатомии, оперативной хирургии и онкологии; Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, г. Тамбов, Российская Федерация, хирург-онколог, зам. главного врача по медицинской части, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Ivannikov Andrey Andreevich, Tambov State University named after G.R. Derzhavin, Tambov, Russian Federation, Senior Lecturer of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department; Tambov Regional Clinical Oncologic Dispensary, Tambov, Russian Federation, Surgeon-Oncologist, Deputy Main Doctor for Medical Work, e-mail: ivannikovaa@yandex.ru

Герштейн Елена Сергеевна, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва, Российская Федерация, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, e-mail: esgershtein@gmail.com

Gershteyn Elena Sergeevna, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Biology, Professor, Leading Scientific Worker of Laboratory of Clinical Biochemistry, e-mail: esgershtein@gmail.com

Чанг Виктор Луисович, Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина, г. Тамбов, Российская Федерация, клинический ординатор кафедры анатомии, оперативной хирургии и онкологии, e-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

Chang Viktor Luisovich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Clinical Ordinator of Anatomy, Operative Surgery and Oncology Department, e-mail: ognerubov\_n.a@mail.ru

Кушлинский Николай Евгеньевич, Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва, Российская Федерация, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАМН, руководитель лаборатории клинической биохимии НИИ клинической онкологии, e-mail: biochimia@mtu-net.ru

Kushlinskiy Nikolay Evgenyevich, Russian Cancer Research Center named after N.N. Blokhin of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russian Federation, Doctor of Medicine, Professor, Correspondent-member of Russian Academy of Medical Sciences, Head of Laboratory of Clinical Biochemistry of Scientific Research Institute of Clinical Oncology, e-mail: biochimia@mtu-net.ru