

© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.65-006.6-018-097-074
DOI 10.21886/2308-6424-2017-5-3-30-38
ISSN 2308-6424

Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы

С.А. Пульбере¹, И.И. Бабиченко², С.В. Котов¹, Р.И. Гуспанов¹

¹ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ; Москва, Россия

²ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ;
Москва, Россия

Автор для связи: Пульбере Сергей Александрович
Тел.: +7 (926) 581-46-47; e-mail: pulpiv@mail.ru

Введение. Актуальной проблемой современной урологии остается дифференциальная диагностика различных болезней предстательной железы.

Цель исследования. Повышение эффективности дифференциальной диагностики заболеваний предстательной железы.

Материалы и методы. В биоптатах пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) проведено иммуногистохимическое исследование продукции маркера пролиферации Ki-67, матриксной металлопротеиназы-9, ингибитора матриксной металлопротеиназы-TIMP-1 и распределение коллагена IV типа.

Результаты. Выявлена умеренная положительная корреляция между градацией по шкале Глисона и индексом пролиферации клеток по показателю Ki 67 ($rs = 0,674$) и умеренная отрицательная корреляция градации по шкале Глисона с уровнем продукции матриксной металлопротеиназы-9 ($rs = -0,660$). Слабая достоверная отрицательная корреляция установлена между уровнем пролиферативной активности клеток и продукцией опухолевыми клетками MMP-9 ($rs = -0,369$). Выявлено достоверное снижение уровня MMP-9 и TIMP-1 в аденокарциноме различной градации. Инвазивные свойства опухолевых клеток, выражающиеся в разрушении коллагена IV типа базальной мембраны и соединительно-тканной стромы простаты, опосредованы дисбалансом между MMP-9 и белком, блокирующим этот фермент — TIMP-1, продукция которого снижается в аденокарциномах различной градации, по сравнению с ДГПЖ.

Выводы: ДГПЖ характеризуется высокой продукцией MMP 9 типа, разрушающей коллаген базальных мембран и стромы, протеолитическое действие которой блокируется высоким содержанием TIMP-1. В опухолях продукция MMP 9 типа снижена, разрушение коллагена IV происходит на фоне резкого снижения продукции TIMP-1.

Ключевые слова: аденокарцинома предстательной железы, MMP-9, TIMP-1, Ki-67, коллаген IV типа

Для цитирования: Пульбере С.А., Бабиченко И.И., Котов С.В., Гуспанов Р.И. Применение иммуногистохимических методов исследования в диагностике рака предстательной железы. Вестник урологии. 2017;5(3):30-38. DOI:10.21886/2308-6424-2017-5-3-30-38

Application Immunohistochemically Research Methods in the Diagnosis of Prostate Cancer

S.A. Pulbere¹, I.I. Babichenko², S.V. Kotov¹, R.I. Guspanov¹

¹Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov;
Moscow, Russia

²Peoples Friendship University of Russia; Moscow, Russia

Corresponding author: Pulbere Sergey Alexandrovich
Tel.: +7 (926) 581-46-47; e-mail: pulpiv@mail.ru

Introduction. The actual problem of modern urology remains differential diagnostics of various diseases of the prostate gland.

The purpose of the study. Increasing the effectiveness of differential diagnosis of diseases of the prostate.

Materials and methods. In the biopsy specimens of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa), an immunohistochemical study of the production of the Ki-67 proliferation marker, matrix metalloproteinase-9, the matrix metalloproteinase inhibitor TIMP-1, and the distribution of collagen type IV was performed.

Results. A moderate positive correlation was found between Gleason gradation and the cell proliferation index for Ki 67 ($r_s = 0.674$) and a moderate negative correlation of Gleason gradation with the level of production of matrix metalloproteinase-9 ($r_s = -0.660$). A weak significant negative correlation was established between the level of proliferative cell activity and the production of MMP-9 tumor cells ($r_s = -0.369$). A significant decrease in the level of MMP-9 and TIMP-1 in adenocarcinoma of different grades was revealed. The invasive properties of tumor cells, expressed in the destruction of collagen of the IV type of the basal membrane and connective tissue prostatic stroma, are mediated by the imbalance between MMP-9 and the protein blocking this enzyme - TIMP-1, whose production decreases in adenocarcinomas of different grades compared with BPH.

Conclusions: 1. BPH is characterized by high production of MMP-9 type, which destroys the collagen of the basal membranes and stroma, the proteolytic action of which is blocked by the high content of TIMP-1.

Key words: denocarcinoma of the prostate; MMP-9; TIMP-1; Ki-67, IV collagen

For citation: Pulbere S.A., Babichenko I.I., Kotov S.V., Guspanov R.I. Application immunohistochemically research methods in the diagnosis of prostate cancer. Herald Urology. 2017;5(3):30-38. (In Russ.). DOI:10.21886/2306-6424-2017-5-3-30-38

Введение

Учитывая глобальное постарение населения, в том числе мужского, проблема дифференциальной диагностики и прогноза болезней предстательной железы у мужчин старше 40 лет в ближайшем будущем не утратит своей остроты. Рак предстательной железы (РПЖ) является одним из самых распространенных заболеваний у мужчин. Как свидетельствуют статистические данные, в 2015 г.

в России РПЖ впервые диагностирован у 38812 пациентов, при этом прирост заболеваемости с 2005 г. составил 135%. В структуре смертности от злокачественных новообразований в 2015 г. в России РПЖ составил 7,6%, с 2005 по 2015 гг. прирост 42% [1]. Диагностическая ценность комплекса рутинных методов обследования пациентов с болезнями предстательной железы в настоящее время преимущественно определяется исследованием уровня простат-специфического антигена (ПСА) и его фракций, ТРУЗИ, пальцевого ректаль-

ного исследования и МРТ, обладающих довольно низкой специфичностью. Количество ложноотрицательных результатов при первичной биопсии простаты достигает 30%. Проводятся многочисленные исследования с внедрением в широкую практику различных методов для выявления данного новообразования на стадии локализованного процесса, однако диагностика поздних стадий и смертность от рака предстательной железы как России, так и в других странах остаются высокими. У многих мужчин изначально диагностируют местно-распространенные (38,5%) и метастатические (23,2%) опухоли [2]. Следовательно, одной из приоритетных задач остается выявление данного новообразования на стадии локализованного процесса.

В настоящее время иммуногистохимические (ИГХ) методы исследования занимают важную роль в дифференциальной диагностике новообразований различной локализации, в том числе и РПЖ. Не вызывает сомнения то обстоятельство, что развитие патологического процесса в предстательной железе носит мультифакторный характер и сопряжено с нарушением и перестройкой большей части внутриклеточных механизмов. Иммуногистохимические методы позволяют увеличить выявляемость РПЖ на стадии локализованного процесса, сократить количество необоснованных повторных биопсий и необходимость повторных госпитализаций. Одним из важных направлений являются исследования, показывающие роль различных факторов роста в развитии и факторов прогрессирования новообразований предстательной железы [3, 4]. Деградация базальной мембраны межклеточного матрикса и различных стромальных элементов, включающих в состав структурные белковые компоненты, определяют инвазию и метастазирование опухоли. Данный механизм опосредован секрецией протеолитических ферментов, таких как матричные металлопротеиназы (ММП) — клеточных энзиматических продуцентов. [5]. В связи с этим, на протяжении нескольких десятилетий повышается интерес к ММП, вовлекающим внеклеточный матрикс в процессы структурно-функционального ремоделирования, чаще всего путем деградации цепей коллагена. Уже идентифицировано около 30 энзимов данного семейства, которые характеризуются наличием общих свойств: разрушают внеклеточный матрикс, секретируются в виде профермента и активируются в результате протеолитического расщепления, проявляют активность в нейтральной среде. Однако для большинства из них до сих пор четко не обозначена их роль. В физиологических условиях

существуют различные биологические механизмы по предотвращению протеолиза тканей, вызванного активацией ММП, такие как секреция клетками стромы тканевых ингибиторов ММП или TIMP (tissue inhibitor of metalloproteinases). [4, 5, 6].

Ki-67 — это специфический белок, антиген ракового процесса, который является регуляторным. Его появление соответствует вступлению клетки в митоз, что позволяет использовать его в качестве универсального маркера пролиферации при оценке роста злокачественных опухолей, в том числе и РПЖ. Индекс Ki-67, определяемый как отношение количества клеток с интенсивной ядерной реакцией на Ki-67 к общему числу клеток, является независимым показателем прогноза рецидива и выживаемости у больных РПЖ. [7, 8].

На сегодняшний день описаны около 30 типов коллагена, которые кодируются различными генами. Они отличаются друг от друга по аминокислотной последовательности, а также по степени модификации — интенсивности гидроксирования или гликозилирования. Общим для всех коллагенов является присутствие их во внеклеточном матриксе. Коллаген IV является основным компонентом базальной мембраны эпителиальных клеток, встречается в стенке артериальных сосудов и собственном веществе соединительной ткани. Инвазивные свойства опухолевых клеток связаны с разрушением этого важного компонента соединительной ткани [9].

В данном исследовании с использованием иммуногистохимических методов проведен анализ продукции матриксной ММП 9 типа, ингибитора металлопротеиназы TIMP-1, маркера пролиферации Ki-67, и изучение распределения коллагена IV в неизмененных клетках секреторного эпителия при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГПЖ) и атипических клетках аденокарциномы простаты различных градаций по шкале Глисона с целью изучения молекулярных механизмов инвазивного роста рака предстательной железы.

Материалы и методы

Когорта пациентов, включенных в исследования составила 184 мужчин, разделенных на 2 группы, средний возраст $68,2 \pm 2,17$ лет. 65 пациентов с ДГПЖ и 118 пациентов с верифицированным раком предстательной железы различной степени анаплазии.

Для проведения ИГХ исследованию использовались следующие антитела к антигенам челове-

ка: моноклональные мышиные антитела к белку Ki-67 (MM1, Diagnostic Biosystems, 1:200); моноклональные мышиные антитела к коллагену IV (PHM-12, Thermoscientific, 1:100); очищенные антитела кроличьей антисыворотки к матриксной металлопротеиназе-9 (Thermoscientific, 1:400); моноклональные кроличьи антитела к ингибитору TIMP-1 (EPR 1550, 1:100, EPITOMICS).

Распределение коллагена IV в базальной мембране желез предстательной железы и стро-ме оценивали полуколичественным методом в баллах по следующим показателям: 0 — отсутствие коллагена вдоль базальной мембраны и стромы; 1 — наличие тонкой полоски коллагена; 2 — толстая полоска коллагена вдоль базальной мембраны, сравнимая по толщине и интенсивности окрашивания со стенкой сосудов. Продукцию ММП-9 исследовали в различных опухолевых образованиях: ДГПЖ и аденокарциноме простаты различной градации от 2 до 5. Как правило, протеиназа выявляется в цитоплазме опухолевых клеток в виде мелких или крупных гранул, при этом отмечается различная интенсивность окрашивания. Оценку интенсивности ИГХ реакции с ММП-9 проводили в баллах по следующим параметрам: 0 — отсутствие коричневых гранул в цитоплазме клеток, 1 — наличие отдельных мелких гранул в цитоплазме, 2 — распределение в отдельных клетках крупных гранул, 3 — наличие крупных гранул в цитоплазме большинства клеток. Оценку интенсивности ИГХ реакции с ингибитором TIMP-1 проводили по той же бальной шкале, что и ММП-9.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программы STATISTICA 10.0, с последующим математическим анализом полученных материалов. Корреляционные взаимоотношения между числом Глисона опухоли, ПСА, индексом пролиферации клеток, выраженностью продукции оценивали с помощью коэффициента корреляции Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

Пропорционально увеличению возраста пациентов в неизмененных эпителиальных клетках предстательной железы увеличивается продукция показателя клеточной пролиферации Ki-67 ($3,24 \pm 0,61$), но различия статистически недостоверны ($p > 0,05$). В биоптатах пациентов с ДГПЖ отдельно расположенные пролиферирующие клетки локализовались только в базальном клеточном слое, пролиферативная активность клеток секреторного клеточного слоя не определялась. В аденокарциномах различных градаций

выявлен широкий спектр пролиферативной активности секреторных железистых клеток (рис. 1а). При исследовании больных с опухолями 2-й и 3-й градации по шкале Глисона выявлена умеренная пролиферативная активность секреторных опухолевых клеток, где ИП Ki-67 составил $5,3 \pm 1,1\%$ и $7,2 \pm 1,4\%$, ($p < 0,05$) соответственно (рис. 1с). Анализ высокоинвазивных аденокарцином простаты 4-й и 5-й градаций показал выраженное увеличение пролиферативной активности атипических клеток (рис. 1е).

В ходе данного исследования коллаген IV типа прослеживался в виде тонкой коричневой полоски различной интенсивности вдоль базальной мембраны железистых клеток. Коллаген IV мелких артериол соединительно-тканной стромы, как правило, окрашивает стенку сосудов в интенсивный коричневый цвет. В соединительно-тканной строме ДГПЖ определяются толстые коричневые полоски коллагена IV, распределяющиеся вдоль базальной мембраны желез (интенсивность — 2 балла). Большое количество коллагена выявляется и в соединительно-тканной строме простаты (рис. 1б). В соединительно-тканной строме аденокарциномы предстательной железы 2-й градации по шкале Глисона интенсивность окраски менее выражена по сравнению с ДГПЖ и соответствует 1 баллу, однако тонкие волокна коллагена окружают отдельные клеточные элементы (рис. 1д). С увеличением числа Глисона более 3-й градации коллагеновые волокна вокруг опухолевых клеток полностью исчезают, что является достоверным критерием разграничения доброкачественных и злокачественных опухолей предстательной железы ($p < 0,05$) (рис. 1ф).

В железистых клетках при ДГПЖ в большом количестве определяются различные по строению и размеру гранулы ММП-9 (интенсивность — 3 балла) (рис. 2а). При изучении биоптатов аденокарциномы предстательной железы выявлено снижение интенсивности ИГХ окрашивания ММП-9. Сравнение показателей продукции ММП-9 при ДГПЖ и аденокарциноме различных градаций выявило следующую закономерность: оказалось, что продукция этого протеолитического фермента выше в тканях доброкачественных новообразований, где не наблюдается протеолитическая деструкция коллагена базальной мембраны, в отличие от аденокарциномы, характеризующейся инфильтративным ростом и разрушением базальной мембраны опухолевых желез. Вместе с тем, в полуколичественных исследованиях выявлено, что продукция ММП-9 в секреторных опухолевых клетках снижается по мере возрастания градации аденокарциномы,

при этом в аденокарциномах 2-й и 3-й градаций уровень продукции этого фермента достоверно в 2 раза превышает этот показатель в аденокарциномах 4-й и 5-й градаций. Не выявлено достоверных различий в продукции ММП-9 между аденокарциномами 2-й и 3-й градаций, а также между 4-й и 5-й градаций (рис. 2с и 2е).

Для дальнейшего изучения механизмов инвазии аденокарциномы, были предприняты аналогичные исследования продукции в опухолевых клетках белка, ингибирующего активность ММП-9 в клетках TIMP-1. При аналогичном исследовании продукции TIMP-1 в различных опухолевых образованиях предстательной железы от ДГПЖ до аденокарциномы различной градации в подавляющем большинстве исследуемого гистологического материала, кроме описанных выше патологических состояний железистого эпителия, отмечены отдельные неизменные железистые структуры, которые послужили контролем для последующих ИГХ исследований. В железистых клетках при ДГПЖ выраженная ИГХ реакция: в секреторных клетках крупных желез, в большом количестве определяются крупные, средние и мелкие гранулы TIMP-1, отмечается интенсивная окраска желез (интенсивность 3 балла) (рис. 2b).

При оценке распределения TIMP-1 в аденокарциноме различной градации от -2 до -5 во всех случаях интенсивность окрашивания оказалась ниже, чем при ДГПЖ, и составила на фоне неизменных желез 0 или 1 балл (рис. 2d и 2f).

По мере увеличения градации по шкале Глисона и повышения пролиферативной активности секреторных клеток аденокарциномы простаты, происходит снижение выработки матриксной ММП-9. При этом инвазивные свойства опухолевых клеток, выражающиеся в разрушении коллагена IV — белка базальной мембраны и соединительнотканной стромы простаты, можно объяснить нарушением баланса между ММП-9 и TIMP-1 — белком, блокирующим этот фермент, продукция которого существенно снижается в аденокарциномах различной градации. Обнаружено, что уровень продукции TIMP-1 снижается в опухолях по мере нарастания в них анапластических изменений, при этом в аденокарциномах всех градаций его уровень более чем в 3 раза меньше, чем в клетках при ДГПЖ либо в неизменных железах. Кроме того, не выявлено достоверных различий в уровне продукции TIMP-1 между аденокарциномами различных градаций.

Полученные данные свидетельствуют, что

продукция матриксной металлопротеиназы 9 типа в аденокарциномах значительно снижена, и разрушение коллагена IV базальной мембраны железистых структур и стромы происходит за счет прогрессивного (до интенсивности в $0,8 \pm 0,4$ балла по мере нарастания анапластических изменений) снижения выработки ингибитора матриксных металлопротеиназ TIMP-1 ($p \leq 0,05$). Низкой продукцией ингибитора TIMP-1 в аденокарциномах можно объяснить и инвазивные свойства этих опухолей.

В ходе исследования выявлена положительная корреляционная связь между градацией по шкале Глисона и индексом пролиферации клеток по показателю Ki 67 ($r_s = 0,674$) и отрицательная корреляционная связь этой градации с уровнем продукции ММП-9 ($r_s = -0,660$). Достоверная отрицательная корреляция существует между уровнем пролиферативной активности клеток и продукцией секреторными опухолевыми клетками ММП-9 ($r_s = -0,369$). Отсутствие корреляционной взаимосвязи между продукцией TIMP-1 и другими клиническими, морфологическими и ИГХ показателями свидетельствует о том, что уровень этого белка в секреторных клетках аденокарциномы снижен.

Проведенное исследование показало значение таких методов иммуногистохимических исследований, как исследование пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции ММП 9 типа и ингибитора TIMP-1 для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных новообразований предстательной железы. Доброкачественная гиперплазия характеризуется высокой продукцией ММП 9 типа, разрушающей коллаген базальных мембран и стромы, протеолитическое действие которой блокируется высоким содержанием ингибитора TIMP-1. В опухолях продукция ММП 9 типа снижена, разрушение коллагена IV базальной мембраны железистых структур происходит на фоне резкого снижения продукции ингибитора металлопротеиназы TIMP-1. При отсутствии гистологических изменений в предстательной железе, характерных для опухолевого роста, необходимо дополнительное определение пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции ММП-9 типа и ингибитора TIMP-1, что позволит улучшить выявление опухолей предстательной железы на стадии локализованного процесса и сократить количество необоснованных повторных биопсий.

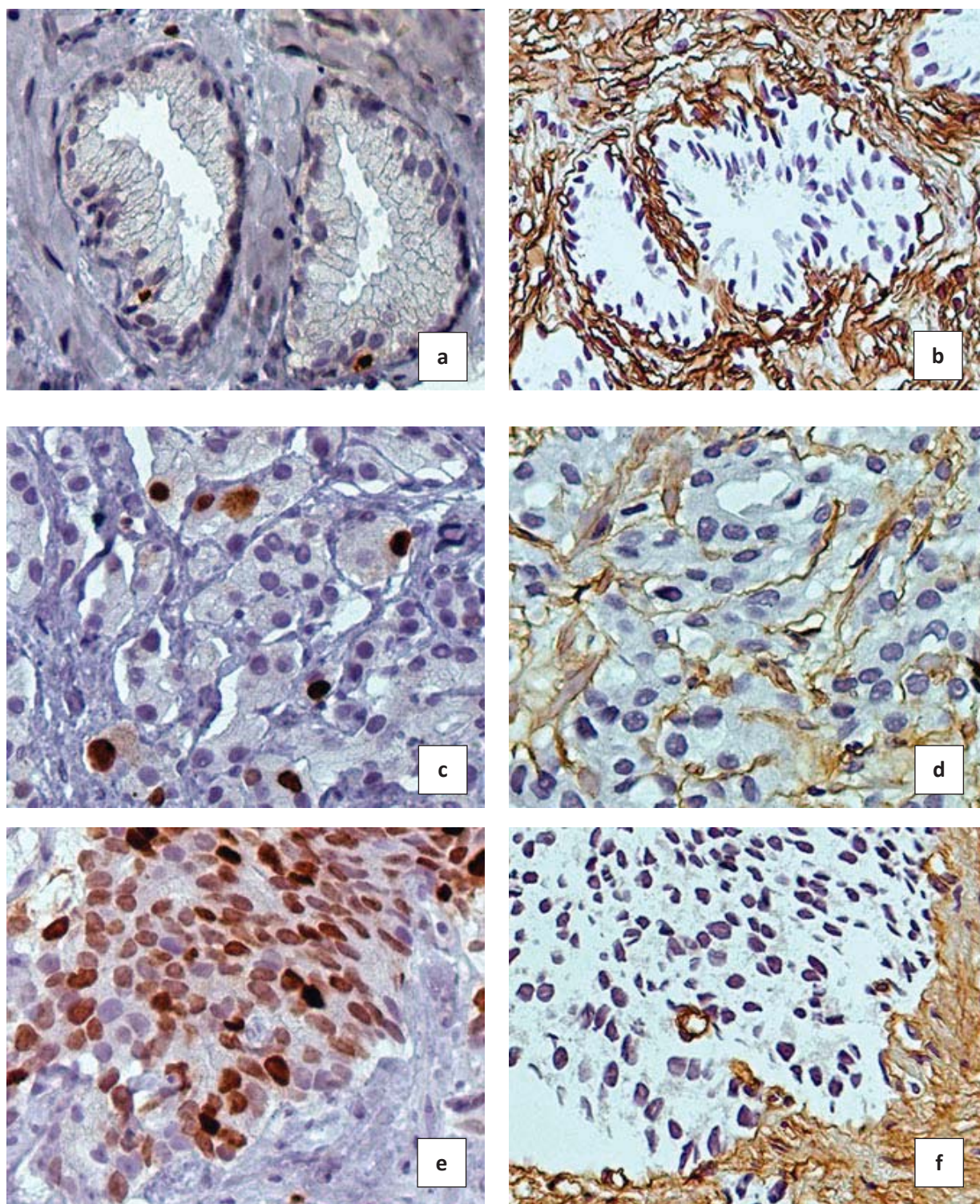


Рисунок 1. ИГХ реакция в биоптатах пациентов с ДГПЖ (а, б) и аденокарциномой простаты Глисон 2(с, d) и 4(е, f) с антителами к белку Ki 67 (а, с, е) и коллагену IV типа (b, d, f).
Окраска: ДАБ-гематоксилин (x400)

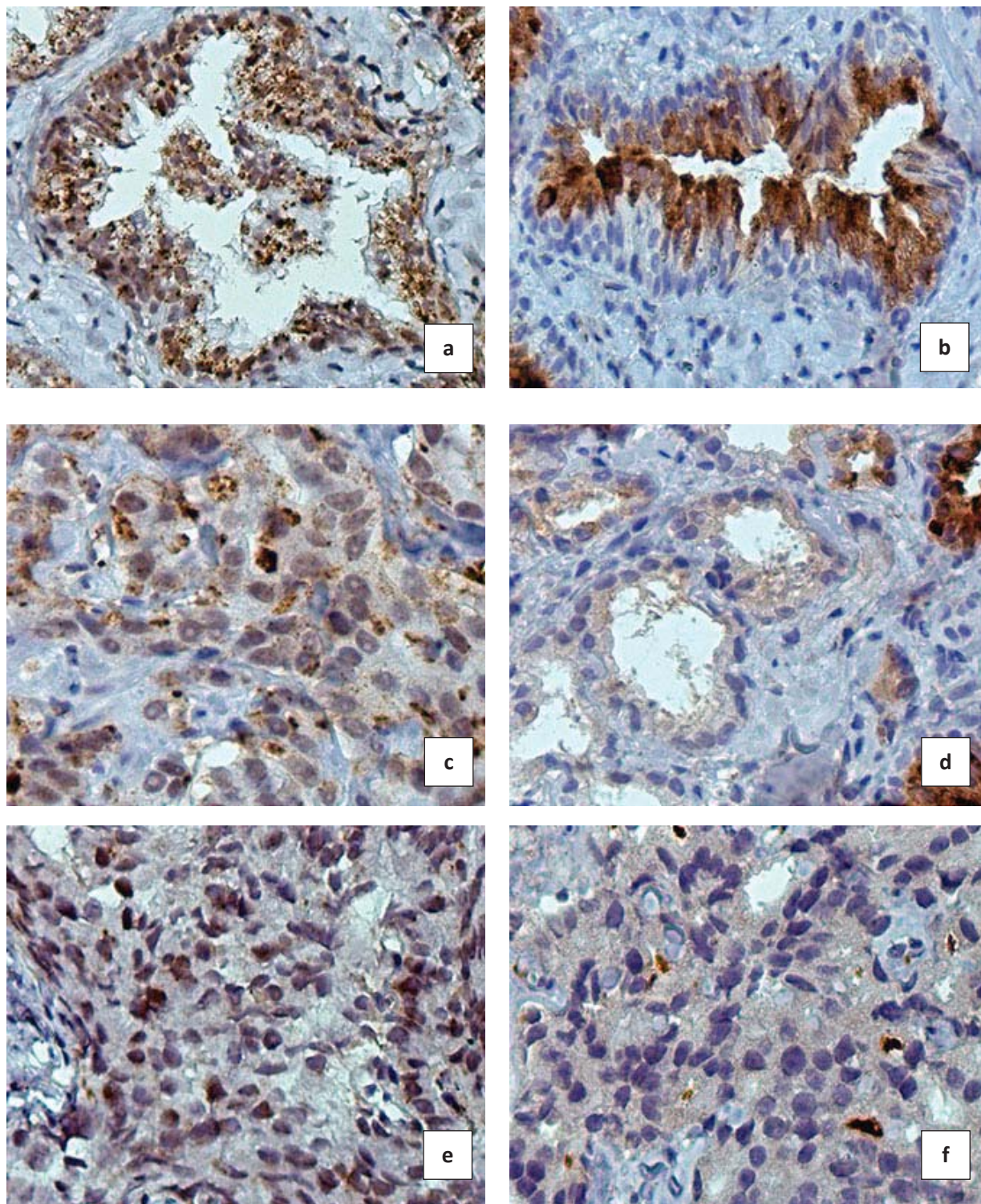


Рисунок 2. ИГХ реакция в биоптате пациентов с ДГПЖ (а, б) и аденокарциномой простаты Глисон 2 (с, d) и 4 (е, f) с антителами к белку ММР-9 (а, с, е) и ТИМР-1 (b, d, f).
Окраска ДАБ-гематоксилин (х400)

Выводы

В рамках проведенного исследования доказана диагностическая и прогностическая ценность

ИГХ маркеров, таких как определение пролиферативной активности белка Ki-67; распределения коллагеновых волокон вокруг клеток; уровня продукции ММП 9 типа и ингибитора ТИМР-1.

Полученные результаты открывают перспективы дальнейших исследований в этой области, среди которых оценка диагностической ценности других маркеров болезней предстательной железы, выявление взаимосвязи ИГМ маркеров и эффек-

тивности лечения различных болезней предстательной железы.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна АД, Старинского ВВ, Петровой ГВ. 2017; 11-15.
2. Аляев Ю.Г., Крупинов Г.Е., Амосов А.В. Рак простаты и HIFU-терапия. *Урология*. 2007;(6):32-38.
3. Кушлинский Н.Е. Молекулярные и клеточные маркеры пролиферации, дифференцировки, метастазирования и неоангиогенеза при раке предстательной железы. *Избранные главы гериатрической урологии*. Ньюдиамед. 2000; 227-273.
4. Березин А.Е. Регуляторы активности матриксных металлопротеиназ как новые биологические маркеры кардиоваскулярного ремоделирования: обзор литературы. *Український медичний часопис*. 2011;(1):36-43.
5. Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6:217-222. doi:10.1038/sj.pcan.4500657
6. Gouyer V, Conti M, Devos P, Zerimech F, Copin MC et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is an independent predictor of prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma who undergo resection with curative intent. *Cancer*. 2005;(103):1676-1684. doi:10.1002/cncr.20965
7. Rubio J, Ramos D, Lopez-Guerrero JA, Iborra I, Collado A, et al. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol*. 2005;48(5):745-751. doi:10.1016/j.eururo.2005.06.014
8. Авдошин В.П., Бабиченко И.И., Котельникова Е.В. Прогностическое значение экспрессии иммуногистохимических маркеров Ki 67, MMP 9 и коллагена IV у больных папиллярным уротелиальным раком мочевого пузыря. *Онкоурология*. 2011;(3):66-70.
9. Schnoor M. Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity. *J Immunol*. 2008;(180):5707-19. doi:10.4049/jimmunol.180.8.5707

Сведения об авторах

Пульбере Сергей Александрович, доктор медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0001-7727-4032

Тел.: +7 (926) 581-46-47

e-mail: pulpiv@mail.ru

REFERENCES

1. *Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality)*. Ed. Caprin AD, Starinsky VV, Petrova GV. 2017;11-15. (in Russ.)
2. Alyaev YG, Krupinov G.E, Amosov AB. Prostate cancer and HIFU therapy. *Urology*. 2007;(6):32-38. (in Russ.)
3. Kushlinsky NE. *Molecular and cellular markers of proliferation, differentiation, metastasis and neoangiogenesis in prostate cancer. Selected chapters of geriatric urology*. Newmediamed. 2000; 227-273. (in Russ.)
4. Berezin AE. Regulators of the activity of matrix metalloproteinases as new biological markers of cardiovascular remodeling: a review of the literature. *Ukrainian medical journal*. 2011;(1):36-43. (in Russ.)
5. Brehmer B, Biesterfeld S, Jakse G. Expression of matrix metalloproteinases (MMP-2 and -9) and their inhibitors (TIMP-1 and -2) in prostate cancer tissue. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2003;6:217-222. doi:10.1038/sj.pcan.4500657
6. Gouyer V, Conti M, Devos P, Zerimech F, Copin MC, Crème E, Wurtz A, Porte H, Huet G. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 is an independent predictor of prognosis in patients with non-small cell lung carcinoma who undergo resection with curative intent. *Cancer*. 2005;(103):1676-1684. doi:10.1002/cncr.20965
7. Rubio J, Ramos D, López-Guerrero JA, Iborra I, Collado A, Solsona E, Almenar S, Llombart-Bosch A. Immunohistochemical expression of ki-67 antigen, cox-2 and bax/bcl-2 in prostate cancer; prognostic value in biopsies and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol*. 2005;48(5):745-751. doi:10.1016/j.eururo.2005.06.014
8. Avdoshin VP, Babichenko AI, Kotelnikova EV. Prognostic value of the expression of immunohistochemical markers Ki 67, MMP 9 and collagen IV in patients with papillary urothelial cancer of the bladder. *Oncourology*. 2011;(3):66-70. (in Russ.)
9. Schnoor M. Production of type VI collagen by human macrophages: a new dimension in macrophage functional heterogeneity. *J Immunol*. 2008;(180):5707-19. doi:10.4049/jimmunol.180.8.5707

Information about the author

Pulbere Sergey Alexandrovich, doctor of medical sciences, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology, Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-7727-4032

Tel.: +7 (926) 581-46-47

e-mail: pulpiv@mail.ru

Бабиченко Игорь Иванович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии ФГБОУ ВО «Российский университет дружбы народов» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0001-5512-6813

Тел.: +7 (916) 719-68-22

e-mail: babichenko@list.ru

Котов Сергей Владиславович, доктор медицинских наук, и.о. заведующего кафедрой урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0001-5440-1983

Тел.: +7 (965) 439-48-39

e-mail: urokotov@mail.ru

Гуспанов Ренат Ивлатуллович, кандидат медицинских наук, доцент кафедры урологии и андрологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» МЗ РФ.

ORCID iD 0000-0003-2321-6237

Тел.: +7 (916) 635-13-50

e-mail: doctorren@mail.ru

Babichenko Igor Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, head of the Department of Pathological Anatomy Peoples' Friendship University of Russia Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-5512-6813

Tel.: +7 (916) 719-68-22

e-mail: babichenko@list.ru

Kotov Sergey Vladislavovich, Doctor of Medical Sciences, acting. Head of the Department of Urology and Andrology Russian National Research Medical University named N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0001-5440-1983

Tel.: +7 (965) 439-48-39

e-mail: urokotov@mail.ru

Guspanov Renat Ivlatullaevich, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Urology and Andrology, Russian National Medical Research University named after N.I. Pirogov Ministry of Health of the Russian Federation.

ORCID iD 0000-0003-2321-6237

Tel.: +7 (916) 635-13-50

e-mail: doctorren@mail.ru

Поступила: 21 августа 2017

Received: August 21, 2017

Принята к публикации: 18 сентября 2017

Approved for publication: September 18, 2017