

Д. В. Щукин^{1,3}, И. И. Яковцова², В. Н. Лесовой^{1,3}, С. В. Данилюк², М. Н. Бабич³,
В. Д. ТОВАЖНЯНСКАЯ³, В. Н. ДЕМЧЕНКО³

Иммуногистохимические характеристики почечно-клеточного рака с внутривенным распространением

¹Харьковский национальный медицинский университет,

²Харьковская медицинская академия последипломного образования,

³КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала», г. Харьков

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, иммуногистохимия, тромб, матриксная металлопротеиназа 9.

К настоящему времени фактически не изучены иммуногистохимические характеристики и не выработана общая теория формирования внутривенных неопластических тромбов. С целью уточнения патогенеза макроскопического внутривенного распространения почечно-клеточного рака с внутривенной инвазией и без нее у 94 больных иммуногистохимическим методом исследована экспрессия MMP-9, коллагена IV типа, маркера эндотелиальных клеток (CD 31) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF). Установлено, что экспрессия MMP-9 и VEGF была гораздо выше в группе с макроскопическим внутривенным распространением опухоли и не коррелировала с протяженностью опухолевого тромба или с размерами основной опухоли. Это свидетельствует, что MMP-9 и VEGF играют важную роль в патогенезе внутривенного распространения почечно-клеточного рака.

Імуногістохімічні характеристики нирково-клітинного раку з внутрішньовенним поширенням

Д. В. Щукін, І. І. Яковцова, В. М. Лісовий, С. В. Данилюк, М. М. Бабич, В. Д. ТОВАЖНЯНЬСКА, В. М. ДЕМЧЕНКО

Дотепер фактично не вивченими є імуногістохімічні характеристики і не сформульована загальна теорія виникнення внутрішньовенних неопластичних тромбів. З метою уточнення патогенезу макроскопічного внутрішньовенного поширення нирково-клітинного раку з внутрішньовенною інвазією і без неї у 94 хворих імуногістохімічним методом дослідили експресію MMP-9, колагену IV типу, маркера ендотеліальних клітин (CD 31) і фактора росту ендотелію судин (VEGF). Встановили, що експресія MMP-9 і VEGF була набагато вищою у групі із макроскопічним внутрішньовенним поширенням пухлини і не корелювала з протяжністю пухлинного тромбу або з розмірами основної пухлини. Це свідчить, що MMP-9 і VEGF відіграють важливу роль у патогенезі внутрішньовенного поширення нирково-клітинного раку.

Ключові слова: нирково-клітинний рак, імуногістохімія, тромб, матриксна металопротеїназа 9.

Патологія. – 2015. – №1 (33). – С. 65–69

Immunohistochemical characteristics of renal cell carcinoma with intravenous extension

D. V. Shchukin, I. I. Yakovtsova, V. N. Lesovoy, S. V. Danyluk, M. N. Babich, V. D. Tovazhnyanska, V. N. Demchenko

Up to this day, there is still no sufficient data on immunohistochemical characteristics of intravenous neoplastic thrombi, as well as there is still no general theory about their formation process.

Aim. In order to clarify the pathogenesis of macroscopic intravenous proliferation of renal cell carcinoma, both with and without intravenous invasion, in the group of 94 patients the expression of MMP-9, type IV collagen, a marker of endothelial cells (CD 31) and vascular endothelial growth factor (VEGF) were assessed by immunohistochemical tests.

Methods and results. It was determined, that the expression of MMP-9 and VEGF was significantly higher in the group with macroscopic intravenous tumor proliferation, and it did not correlate either with the extent of thrombus or primary tumor size.

Conclusion. The results are evident of important role of the matrix metalloproteinase-9 and VEGF in the intravenous proliferation of RCC pathogenesis.

Key words: Renal Cell Carcinoma, Thrombosis, Matrix Metalloproteinase 9, Immunohistochemistry.

Pathologia. 2015; №1 (33): 65–69

Формирование опухолевых тромбов в просвете почечной и нижней полой вены (НПВ) представляет собой одну из особенностей почечно-клеточного рака. Данный феномен обнаруживают у 4–10% пациентов. Он до сих пор является предметом множества дискуссий как в клинической, так и в морфологической среде [1–3]. Фактически не изученными остаются иммуногистохимические характеристики этих опухолей и не сформулирована общая теория формирования внутривенных неопластических тромбов.

Считается, что способность почечно-клеточного рака к инвазии во многом определяется разрушением опухолью

экстрацеллюлярного матрикса путем местной продукции желатиназных энзимов, в частности матриксных металлопротеиназ (ММП) [4,5]. Биологический потенциал этих ферментов – способность разрушать протеины экстрацеллюлярного матрикса, прежде всего коллаген IV типа, что обуславливает повышенную миграцию клеток, принимающих участие в ангиогенезе новообразований. Вместе с тем, усиление миграционной способности клеток связано не только с деструкцией базальных мембран и межклеточного матрикса, но и с изменением состояния гликопротеинов эндотелия, обладающих адгезивными свойствами, такого как маркер эндотелиальных клеток

CD 31 [6]. Во многих экспериментальных исследованиях доказана корреляционная взаимосвязь между повышением экспрессии MMP-9 опухолевыми и/или стромальными клетками с метастазированием и ангиогенезом. При этом ключевым активатором неоангиогенеза считают фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) [7–8].

Цель работы

Исследование экспрессии различных иммуногистохимических параметров, а именно MMP-9, коллагена IV типа, маркера эндотелиальных клеток (CD 31) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) для уточнения патогенеза макроскопического внутривенозного распространения почечно-клеточного рака.

Материалы и методы исследования

Патоморфологическое исследование опухолей почек проводили в лаборатории кафедры патологической анатомии Харьковской медицинской академии последипломного образования. В работу включены только наблюдения светлоклеточного почечно-клеточного рака.

Для изучения морфологических особенностей ткани опухоли и внутривенных опухолевых тромбов у больных почечно-клеточным раком проведено гистологическое исследование 94 новообразований, удаленных хирургическим путем. Все наблюдения разделены на 3 группы:

- 1 группа – почечно-клеточный рак без признаков макро- или микроскопической инвазии в венозные сосуды (n=21);
- 2 группа – почечно-клеточный рак с микроскопической внутривенной инвазией (n=22);
- 3 группа – почечно-клеточный рак с макроскопической инвазией в венозные сосуды почки и нижнюю полую вену (n=51).

Возраст пациентов варьировал от 24 до 86 лет и составлял в среднем 57,8 лет. Мужчин от общего числа наблюдений было почти в 1,5 раза больше, чем женщин: 56 (59,6%) против 38 (41,4%). Эта тенденция отчетливо прослеживалась и в каждой отдельной выборке.

Операционный материал подлежал макроскопическому и микроскопическому исследованию с учетом размеров и характера роста опухолей, наличия микро- и макроинвазии опухолевых тромбов в венозные сосуды (сегментарные вены, почечная вена, нижняя полая вена), их протяженности и гистологической структуры.

Для гистологического исследования иссекали кусочки из различных зон опухолевых узлов, в наблюдениях с макроинвазией в венозные сосуды – из различных участков опухолевых тромбов (начало, тело и конец тромба, место инвазии в стенку сосуда) (всего 6–8 кусочков). Фрагменты ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина, забуференном фосфатным буфером. Затем материал подвергался стандартной проводке по этанолам возрастающей концентрации, хлороформом, заливался парафином. Из приготовленных парафиновых блоков изготавливали серийные срезы толщиной 3–4 мкм. Во всех случаях использовали стандартные методы окраски гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону.

Во всех наблюдениях выполнили иммуногистохимическое исследование. Иммуногистохимическим методом в эпителиальных опухолевых клетках и в ткани опухолевых тромбов определяли особенности распределения маркера почечно-клеточного рака (Renal Cell Carcinoma Marker – RCC), низкомолекулярных цитокератинов (Cytokeratin PAN AE1/AE3) и содержание металлопротеиназы-9 (MMP-9, 92kDa Collagenase IV); для установления «зрелости» тромбов изучали экспрессию коллагена IV типа (Collagen IV CIV22); для установления особенностей их васкуло- и ангиогенеза – экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF VG1) и маркера эндотелиальных клеток (CD 31 JC 70A). В структурах сосудов определяли количество и особенности распределения гладкомышечного актина (Smooth Muscle Actin 1A4) и коллагена IV типа. Использовали мышинные моноклональные антитела (МКАТ) фирмы DAKO (Дания), Ready-to-Use (Cytokeratin PAN AE1/AE3, Renal Cell Carcinoma Marker, CD 31 JC 70A, Smooth Muscle Actin 1A4), концентрированные МКАТ фирмы DAKO (Collagen IV CIV22, VEGF VG1 в разведении 1:50) и концентрированные кроличьи поликлональные антитела (ПКАТ) к MMP-9, 92kDa Collagenase IV фирмы Thermo scientific (Великобритания) в разведении 1:50. Материал для исследования методами иммуногистохимии фиксировали 10% нейтральным формалином в течение 24 ч, заливали в парафин, готовили срезы толщиной 4 мкм, которые наносили на высокоадгезивные стекла и высушивали при температуре 37°C в течение 18 часов. Демаскирующая термическая обработка выполнена по методу кипячения срезов в цитратном буфере (pH 6,0), для некоторых антител (RCC) использовали протеазную обработку. Для визуализации первичных антител применяли систему детекции UltraVision Quanto Detection Systems HRP Polymer (Thermo scientific). В качестве хромогена использовали DAB (диаминобензидин).

Подсчет результатов осуществляли при помощи окулярной сетки Автандилова [9] в 10 произвольно выбранных полях зрения при увеличении $\times 400$. Иммуногистохимическую метку оценивали по двум параметрам: степень распространения и интенсивность окраски. Степень распространения метки учитывали по процентному содержанию окрашенной цитоплазмы клеток от общего числа клеток в поле зрения. Для оценки степени выраженности (интенсивности) окраски использовали полуколичественную шкалу: + – слабая, ++ – умеренная, +++ – выраженная цитоплазматическая (для RCC, Cytokeratin PAN, MMP-9, CD 31, Collagen IV, Smooth Muscle Actin, VEGF) или мембранная (для Cytokeratin PAN, RCC, CD 31) реакция.

Комплекс морфологических и морфометрических исследований проведен на микроскопе Primo Star (Carl Zeiss) с использованием программ AxioCam (ERc 5s) и Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение

Основные характеристики исследованных опухолей представлены в *таблице 1*.

Основные характеристики исследованных опухолей

Исследованные параметры	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Сторона поражения: - Правая - Левая	11 (47,6%) 10 (52,4%)	9 (40,9%) 13 (59,1%)	29 (56,9%) 22 (43,1%)
Размеры опухолей	5,5 см (от 2,5 см до 7,1 см)	6,8 см (от 3,2 см до 9,6 см)	7,4 см (от 3,8 см до 12,3 см)
Уровень распространения тромба: - Почечная вена - Каворенальный сегмент НПВ - Подпеченочный сегмент НПВ - Ретропеченочный сегмент НПВ - Супрадиафрагмальная НПВ			18 (35,3%) 8 (15,7%) 12 (23,5%) 11 (21,6%) 2 (3,9%)
Тромб с признаками ретроградного распространения			4 (7,8%)
Градации по Fuhrman: 1 2 3	11 (52,4%) 8 (38,1%) 2 (9,5%)	2 (9,1%) 12 (54,5%) 8 (36,4%)	5 (9,8%) 28 (54,9%) 18 (35,3%)
Инвазия в жир	0	3 (13,6%)	21 (41,2%)
Отдаленные метастазы	0	2 (9,1%)	8 (15,7%)
Лимфатические метастазы	0	1 (4,5%)	3 (5,9%)

Диаметр опухолей варьировал от 2,5 до 12,3 см (в среднем 6,9 см). В отличие от опухолей без интралюминальной инвазии или с микроскопической инвазией, группа макроскопического внутривенного распространения представлена преимущественно крупными новообразованиями размерами более 7,0 см (14,3% по сравнению с 54,9%). Хорошо отграничена от почечной паренхимы и жировой клетчатки плотной соединительнотканной капсулой была 71 (75,5%) опухоль. В остальных случаях (24,5%) имело место частичное разрушение капсулы в виде разволокнения, истончения или отека.

Гистологическое строение внутривенных опухолевых тромбов в большинстве случаев имело черты основной опухоли. Основная часть клеточных элементов тромба представлена раковыми клетками, кроме того, в его состав входили сосуды, фибрин и соединительная ткань в различных соотношениях. Грубые фиброзные перегородки отмечены в 82,4% наблюдений.

Опухоли без внутривенной инвазии (1 группа)

При изучении особенностей распределения и экспрессии MMP-9 в опухолях первой группы отмечено, что в 17 из 21 наблюдений (80,9%) экспрессия MMP-9 была слабой, равномерной, преимущественно цитоплазматической почти в 60% эпителиоцитов. В 4 (19%) случаях в цитоплазме, кое-где в клеточных мембранах и эндотелиоцитах реакцию можно было расценить как очаговую умеренную. Однако усиление окраски (++) зафиксировано лишь в 12% клеточных элементов.

Эндотелиальные клетки капилляров паренхимы карцином визуализировались с помощью МКАТ CD 31 в виде нежной петливой сети. Диаметр их не превышал 6–8 мкм, а количество на единицу площади было неодинаковым – от 5–10 до 15–20 в поле зрения на увеличении 400. Однако распределение хромогена в клетках эндотелия было равномерным, тонкодисперсным, показало непрерывность эндотелиального слоя, что характеризовало его целостность.

Коллаген базальных мембран капилляров почечно-клеточных карцином без инвазии в венозные сосуды давал выраженную позитивную реакцию в 76,2% наблюдений (16 опухолей из 21). Его можно было обнаружить как диффузное почти непрерывное окрашивание

перикапиллярных зон и местами в единичных соединительнотканых волокнах стромы опухоли.

Иная картина обнаружена при исследовании фактора роста эндотелия сосудов в 1 группе наблюдения. Лишь в 2 случаях отмечено слабое неравномерное, а чаще точечное, пылевидное окрашивание волокон стромы новообразований и единичных эпителиальных клеток. В подавляющем большинстве карцином данной группы реакция с МКАТ к VEGF была негативной – 90,5% случаев. Таким образом, для светлоклеточных почечно-клеточных карцином без инвазии в просвет венозных сосудов можно определить такой иммунопрофиль: MMP-9 +, CD 31 +, Collagen IV +++, VEGF -.

Опухоли с микроскопической внутривенной инвазией (2 группа)

Во 2 группе реакция с металлопротеиназой большей частью демонстрировала умеренную экспрессию как в паренхиме опухолевого узла, так и в ткани опухолевого тромба. Таких случаев было 16 (72,7%). Число позитивно окрашенных клеток приближалось к 78%.

Маркер клеток эндотелия CD 31 демонстрировал сеть капилляров карцином и достаточную сохранность эндотелиальной выстилки вен. Кроме того, позитивная экспрессия данного антитела в клетках, располагающихся в наружных структурах тромбов, подтверждала эндотелизацию их интралюминальной неопластической поверхности.

Стоит подчеркнуть: если в 1 группе исследования, как и в ткани узлов 2 группы, хорошо развитая сеть капилляров представляла собой ритмичную картину с четкими линиями эндотелиальных клеток, то выстилка сосудов опухолевых тромбов с микроваскулярной инвазией не отличалась четкостью, была прерывистой, неравномерной, что подтверждалось очаговостью реакции к CD 31.

Характер иммуногистохимической реакции с коллагеном и фактором роста эндотелия был однонаправленным. Более половины опухолей этой группы, как и опухолевые тромбы, демонстрировали умеренную позитивную реакцию структур (++) для коллагена количество опухолей, чувствительных к МКАТ, составило 59,1% (13 из 22), для VEGF – 63,6% (14 из 22).

Таблица 2

Иммунореактивность почечно-клеточного рака в зависимости от наличия или отсутствия внутривенного распространения

Группа наблюдения	МКАТ ПКАТ	MMP-9	Collagen IV	VEGF
1 группа		+ (80,9%)	+++ (76,2%)	- (90,5%)
2 группа		++ (72,7%)	++ (59,1%)	++ (63,6%)
3 группа		+++ (100%)	+ (96,1%)	+++ (92,2%)

Суммируя совокупность реакций в группе опухолей с микроваскулярной инвазией, их иммунофенотип можно представить в таких соотношениях: MMP-9 ++, CD 31 +/-, Collagen IV ++, VEGF ++.

Опухоли с макроскопической внутривенной инвазией (3 группа)

В 3 группе наблюдения 100% опухолей отличались высоким содержанием матриксной металлопротеиназы, что подтверждалось диффузной выраженной позитивной реакцией клеток светлоклеточного рака с MMP-9.

Если в первых двух группах исследования окрашенные гранулы располагались преимущественно в цитоплазме и цитоплазматической мембране клеток эпителия, то в данной выборке металлопротеиназу обнаруживали в эндотелиоцитах опухолевого тромба, очагово – в эндотелии вен почек, а также в лимфоцитах, макрофагах, гистиоцитах инфильтрата зоны инвазии стенки вены. В единичных случаях можно говорить и о сверхэкспрессии матриксной металлопротеиназы-9 в опухолевых узлах, когда окраску воспринимали 100% клеток как эпителиального, так и лимфогистиоцитарного ряда. Такие наблюдения (2 из 51 – 3,9% новообразований) отличались также практически полным отсутствием коллагена IV типа как в основном узле, так и в опухолевом тромбе.

В основной массе опухолей с макроваскулярной инвазией коллаген отмечали в толще ткани, в зоне базальных мембран капилляров и вновь образованных сосудов опухолевых тромбов. Однако если в 1 группе он четко визуализировался в виде выраженного диффузного окрашивания этих участков, то здесь обнаруживали либо прерывистые, плохо очерченные контуры капилляров, либо только единичные сетчатые структуры без привязки к просвету сосуда. Содержание CD 31 в эндотелии сосудов опухоли в 3 группе наблюдения было значительно ниже, чем в предыдущих группах.

Экспрессия эндотелиального фактора роста показывала противоположные результаты: 92,2% узлов карцином и тромбов новообразований относились к структурам с VEGF+ статусом.

Экспрессия MMP-9 и VEGF не коррелировала с протяженностью ($p=0,68$ и $p=0,96$) опухолевого тромба или с размерами основной опухоли ($p>0,05$). Не обнаружили значимых различий при анализе препаратов из различных частей опухолевого тромба. Наличие отдаленных и лимфогенных метастазов, а также низкая степень дифференцировки опухолевых клеток были позитивными прогностическими параметрами в плане обнаружения гиперэкспрессии MMP-9 и VEGF ($p<0,01$).

Таким образом, опухоли и ткань опухолевых тромбов почечно-клеточных карцином с макроваскулярной инвазией характеризуются MMP-9 +++, CD 31 +/-, Collagen IV +, VEGF +++ статусом. Сводные данные по иммунореактивности опухолей приведены в *таблице 2*.

Главными свойствами злокачественного неопластического образования являются прорастание в окружающие ткани и метастатическое распространение по лимфатическим или кровеносным сосудам. Опухолевый тромб при этом можно рассматривать как уникальную морфологическую единицу, так как для него характерны признаки локального распространения и нахождение опухолевых клеток в просвете сосуда.

Результаты нашего исследования продемонстрировали очевидную роль MMP-9 и VEGF в патогенезе внутривенного распространения почечно-клеточного рака. В опухолях без признаков внутривенной инвазии уровень ее экспрессии MMP-9 был низким. Окрашивание фиксировалось преимущественно в цитоплазме и ни в одном из наблюдений не охватывало все опухолевые клетки. Умеренная экспрессия обнаружена лишь у 12% новообразований данной группы. Микроскопическая внутривенная инвазия сопровождалась умеренной экспрессией MMP-9 в более 70% наблюдений. Для макроскопических опухолевых тромбов в почечной или нижней полой вене была характерна картина «металлопротеиназного взрыва». Все опухоли с этой формой инвазии демонстрировали высокие уровни экспрессии MMP-9. При этом металлопротеиназа отмечена не только в опухолевых клетках, но и в эндотелиоцитах опухолевого тромба и почечных вен, а также в лимфоцитах, макрофагах, гистиоцитах инфильтрата зоны инвазии стенки вены. В отдельных случаях установлена сверхэкспрессия матриксной металлопротеиназы-9, когда окраска фиксировалась в 100% клеток как эпителиального, так и лимфогистиоцитарного ряда. Сверхэкспрессия отмечена у 2 пациентов с тромбами ретропеченочного отдела НПВ и отдаленными метастазами.

Сходная тенденция установлена при исследовании VEGF. Если в 1 группе реакция с МКАТ к VEGF была негативной в 90,5% случаев, то при микроскопической внутривенной инвазии умеренную позитивную реакцию (++) демонстрировали 63,6% опухолей. В группе макроскопических опухолевых тромбов 92,2% новообразований и неопластических тромбов относились к структурам с VEGF+ статусом. Не обнаружили различий в экспрессии MMP-9 и VEGF в основной опухоли и в ткани тромба, также как и в разных участках тромба. Интересно, что уровни матриксной металлопротеиназы-9 и VEGF не зависели от протяженности опухолевого тромба.

При изучении коллагена IV типа отмечена инверсная зависимость по отношению к характеристикам MMP-9 и VEGF. Данный маркер обнаруживали во всех группах новообразований, однако степень интенсивности окраски была гораздо выше в опухолях без признаков микро- или макроскопической внутривенной инвазии.

Выводы

MMP-9 и VEGF относятся к одним из наиболее значимых показателей инвазивного потенциала эпителиальных светлоклеточных опухолей почек. Более агрес-

сивный фенотип светлоклеточного почечно-клеточного рака ассоциируется со сверхэкспрессией MMP-9. Матриксная металлопротеиназа-9 и VEGF играют важную роль в патогенезе внутривенного распространения анализируемой патологии. Однако их экспрессия не коррелирует с протяженностью и объемом опухолевого тромба или с размерами основной опухоли.

Перспективы дальнейших исследований. Изуче-

ние активности MMP-9 и VEGF в почечно-клеточных опухолях может иметь значительные перспективы в определении метастатического потенциала у пациентов с внутривенным распространением данных новообразований. Для подтверждения этой гипотезы необходимо дальнейшее клинко-морфологическое исследование с изучением корреляций между экспрессией MMP-9, уровнем метастазирования опухолей и выживаемостью пациентов.

Список литературы

1. Hoehn W. Invasion of veins in renal cell carcinoma – frequency, correlation and prognosis / W. Hoehn, P. Hermanek // *Eur.Urol.* – 1983. – Vol. 9. – P. 24–29.
2. Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival / B. Ljungberg, R. Stenling, B. Osterdahl et al. // *J.Urol.* – 1995. – Vol. 154. – №5. – P. 1681–1684.
3. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почки и верхних мочевых путей / А.С. Переверзев. – Харьков: Lora Medpharm, 1997.
4. Bourboulia D. Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion / D. Bourboulia, W.G. Stetler-Stevenson // *Seminars in Cancer Biology*. – 2010. – Vol. 20. – P. 161–168.
5. Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma / A. Kugler, B. Hemmerlein, P. Thelen et al. // *J.Urol.* – 1998. – Vol. 160. – P. 1914–1918.
6. Аничков Н.М. Биология опухолевого роста (молекулярно-медицинские аспекты) / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов. – СПб.: Прайм ЕВРОЗНАК, 2004. – С. 85.
7. Барышников А.Ю. Оценка ангиогенеза опухолей / А.Ю. Барышников, Е.В. Степанова, М.Р. Личиницер // *Успехи современной биологии*. – 2000. – Т. 120. – №6. – С. 599–604.
8. Молекулярные механизмы ангиогенеза в физиологических и патологических процессах / С.В. Луценко, С.М. Киселев, Н.Б. Фельдман, С.Е. Северин // *Введение в молекулярную медицину* / под ред. М.А. Пальцева. – М.: Медицина, 2004. – С. 446–495.
9. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии: [монография] / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
10. Ljungberg, B., Stenling, R., Osterdahl, B. Farrelly, E., Aberg, T., & Roos, G. (1995) Vein invasion in renal cell carcinoma: impact on metastatic behavior and survival. *J. Urol.*, 154(5), 1681–1684. doi: 10.1016/S0022-5347(01)66749-1.
11. Pereverzev, A. S. (1997) *Khirurgiya opukholej pochki i verkhnikh mochevykh putej [Surgery kidney and upper urinary tract]* / Kharkov: Lora Medpharm [in Ukrainian].
12. Bourboulia, D. & Stetler-Stevenson, W. G. (2010) Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs): Positive and negative regulators in tumor cell adhesion. *Seminars in Cancer Biology*, 20, 161–168. doi: 10.1016/j.semcancer.2010.05.002.
13. Kugler, A., Hemmerlein, B., Thelen, P. Kallerhoff, M., Radzun, H. J., & Ringert, R. H. (1998) Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. *J. Urol.*, 160, 1914–1918.
14. Anichkov, N. M., Kvetnoj, I. M. & Konovalov, S. S. (2004) *Biologiya opukholevogo rosta [Biology of tumor growth]*. Saint Petersburg: Praim Yevroznak. [in Russian].
15. Baryshnikov, A. Yu., Stepanova, E. V. & Lichincer, M. R. (2000) Ocenka angiogeneza opukholej [Assessment of tumor angiogenesis]. *Uspekhi sovremennoj biologii*, 6, 599–604. [in Russian].
16. Lucenko, C. V., Kiselev, C. M., Fel'dman, N. B. & Severin, C. E. (2004) Molekulyarnye mekhanizmy angiogeneza v fiziologicheskikh i patologicheskikh processakh [Molecular mechanisms of angiogenesis in physiological and pathological processes]. *Vvedenie v molekulyarnuyu medicinu*. V.A. Pal'cev (Ed.). Moscow: Medicina [in Russian].
17. Avtandilov, G. G. (2002) *Osnoyi kolichestvennoj patologicheskoy anatomii [Fundamentals of quantitative pathological anatomy]* / Moskva: Medicina [in Russian].

Reference

1. Hoehn, W. & Hermanek, P. (1983) Invasion of veins in renal cell carcinoma – frequency, correlation and prognosis. *Eur.Urol*, 9, 24–29.

Сведения об авторах:

Шуккин Д.В., к. мед. н., доцент каф. урологии, нефрологии и андрологии, Харьковский национальный медицинский университет, зав. общенурологическим отделением №1, КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала», E-mail: shukindv@gmail.com.
 Яковцова И.И., д. мед. н., профессор, зав. каф. патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последипломного образования.
 Лесовой В.Н., д. мед. н., профессор, ректор, Харьковский национальный медицинский университет, директор КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала», член-корр. НАМН Украины.
 Данилюк С.В., к. мед. н., доцент каф. патологической анатомии, Харьковская медицинская академия последипломного образования.
 Бабич М.Н., зав. патологоанатомическим отделением, КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала».
 Товажнянская В.Д., врач-патологоанатом патологоанатомического отделения, КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала».
 Демченко В.Н., к. мед. н., зам. директора по лечебной работе, КУОЗ «Областной центр урологии и нефрологии им. В.И. Шаповала».

Відомості про авторів:

Шукін Д.В., к. мед. н., доцент каф. урології, нефрології та андрології, Харківський національний медичний університет, зав. загальноурологічного відділення №1, КЗОЗ «Обласний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала», E-mail: shukindv@gmail.com.
 Яковцова І.І., д. мед. н., професор, зав. каф. патологічної анатомії, Харківська медична академія післядипломної освіти.
 Лісовий В.М., д. мед. н., професор, ректор, Харківський національний медичний університет, директор КЗОЗ «Обласний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала», чл.-кор. НАМН України.
 Данилюк С.В., к. мед. н., доцент каф. патологічної анатомії, Харківська медична академія післядипломної освіти.
 Бабич М.М., зав. патологоанатомічного відділення, КЗОЗ «Обласний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала».
 Товажнянська В.Д., лікар-патологоанатом патологоанатомічного відділення, КЗОЗ «Обласний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала».
 Демченко В.М., к. мед. н., заст. директора з лікувальної роботи, КЗОЗ «Обласний центр урології та нефрології ім. В.І. Шаповала».

Information about authors:

Shchukin D.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Urology, Nephrology and Andrology of Kharkov National Medical University, Head of the Department of General Urology №1, MIH «Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V.I. Shapoval», E-mail: shukindv@gmail.com.
 Lesovoy V.N., Corresponding Member of NAMS of Ukraine, Rector of Kharkov National Medical University, MD, PhD, DSci, Professor, Director of MIH «Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V.I. Shapoval».
 Yakovtsova I.I., MD, PhD, DSci, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education.
 Danyluk S.V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy of Kharkov Medical Academy of Postgraduate Education.
 Babich M.N., Head of Pathology Department of MIH «Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V.I. Shapoval».
 Tovazhnyanska V.D., Doctor Pathologist of Pathology Department of MIH «Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V.I. Shapoval».
 Demchenko B.N., MD, PhD, Deputy Director of Clinical Work of MIH «Regional Clinical Center of Urology and Nephrology n.a. V.I. Shapoval».

Надійшла в редакцію 26.03.2015 р.