

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Барсуков Ю. А., Черкес В. Л., Царюк В. Ф., Бондарь Г. В. // Рак ободочной и прямой кишки. — М., 1997. — С.122—205.
2. Загребин В. М. // Количественная морфология рака прямой кишки при лучевом и комбинированном лечении: Дис.... д-ра мед. наук. — М., 1990.
3. Зарецкая А. И., Лушников Е. Ф. // Мед. радиол. — 1980. — № 1. — С. 52—58.
4. Извеков О. В., Берцанская А. М., Фирсов Е. Ф., Паньшин Г. А. // Арх. патол. — 1997. — № 1. — С. 37—41.
5. Лавникова Г. А. // Мед. радиол. — 1979. — № 2. — С.14—18.
6. Лушников Е. Ф. // Лучевой патоморфоз опухолей человека. — М., 1977. — С. 236—253.
7. Лушников Е. Ф., Зарецкая А. И. // Мед. радиол. — 1986. — № 6. — С. 79—83.
8. Напальков Н. П., Мерабишвили В. М. // Вопр. онкол. — 1989. — № 5. — С. 649—657.

Поступила 07.02.02 / Submitted 07.02.02

© Коллектив авторов, 2002
УДК 616.345-006.04-07:612.018

Е. С. Герштейн, В. В. Пророков, О. В. Голубченко, Н. Е. Кушлинский

АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА УРОКИНАЗНОГО И ТКАНЕВОГО ТИПОВ И ИХ ИНГИБИТОР PAI-1 ПРИ РАКЕ ТОЛСТОЙ КИШКИ: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОСНОВНЫМИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

НИИ клинической онкологии

В последние годы частота заболевания раком толстой кишки (РТК) неуклонно возрастает, и по темпам роста эта опухоль занимает первое место среди злокачественных новообразований различных локализаций [3]. При этом, несмотря на успехи, достигнутые в клинической диагностике и совершенствовании хирургических методов лечения, смертность от этого заболевания остается довольно высокой [3]. Многие исследователи связывают дальнейший прогресс в повышении эффективности лечения РТК не только с рациональным использованием комбинированных и комплексных методов лечения, но и с разработкой принципиально новых патогенетических методов терапии, основанных на современных достижениях в изучении биохимии и молекулярной биологии опухолей.

К числу фундаментальных свойств злокачественных опухолей, безусловно, относится способность к инвазии и метастазированию. В последние годы четко установлено, что протеолитический каскад активации плазминогена, завершающийся образованием плазмина, и ключевое звено

E.S.Gershtein, V.V.Prorokov, O.V.Golubchenko, N.E.Kushlinsky

UROKINASE AND TISSUE PLASMINOGEN ACTIVATORS AND THEIR INHIBITOR PAI-1 IN COLORECTAL CANCER: RELATIONSHIP WITH BASIC CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS

Institute of Clinical Oncology

There was a continuous rise in colorectal cancer (CRC) incidence over the last years, the rate being the highest among other malignancies [3]. The mortality remains rather high in spite of the progress in the clinical diagnosis and improvement in surgical treatment for this disease [3]. Many investigators suggest that further advance in CRC treatment efficacy may be achieved by rational employment of multimodality and complex methods of treatment as well as development of novel pathogenetic therapies based on latest discoveries in cancer biochemistry and molecular biology.

Invasive and metastatic potentials are fundamental features of cancer. It was clearly demonstrated recently that proteolytic cascade of plasminogen activation resulting in plasmin production and the key agent in this process, urokinase plasminogen activator (uPA), play an important role in metastasis and invasion of many cancer types [12]. The uPA activity is regulated by several mechanisms, in particular through inhibition by two serpin proteins, PAI-1 and PAI-2 [4]. Besides the uPA, a tissue plasminogen activator (tPA) may be involved in tumor

этого каскада — активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) — играют важную роль в процессах метастазирования и инвазии различных злокачественных опухолей [12]. Активность uPA регулируется несколькими способами, в частности подавляется двумя белковыми ингибиторами класса серпинов — PAI-1 и PAI-2 [4]. Помимо uPA в активации плазминогена может участвовать также активатор тканевого типа (tPA), однако его роль в развитии опухолей, по-видимому, противоположна роли uPA и сводится к разрушению опухолевых клеток и защите окружающих тканей от распространения опухоли [5].

Уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в опухолевой ткани может служить показателем метастатической и инвазивной активности опухоли, являясь вследствие этого биологически значимым фактором прогноза при различных новообразованиях [1, 7]. Кроме того, подавление активации плазминогена по урокиназному типу может стать одним из подходов к разработке новых схем антиметастатической терапии [15].

Роль системы активации плазминогена при опухолях толстой кишки изучена мало. В единичных клинико-лабораторных исследованиях, выполненных преимущественно иммуногистохимическим методом, продемонстрированы экспрессия uPA и PAI-1 в клетках РТК [8, 10, 13, 17], а также присутствие растворимого рецептора uPA в сыворотке крови больных РТК [6]. Показано, что uPA участвует в формировании сети новых сосудов в опухолях толстой кишки [14]. Имеются также указания на то, что наличие положительного окрашивания на uPA или его высокая концентрация при количественном определении являются факторами неблагоприятного прогноза [8, 13, 16]. В одной из работ показано [17], что наиболее значимым прогностическим фактором при РТК является отношение концентраций uPA в опухоли к концентрации tPA в окружающей слизистой толстой кишки. Экспериментально показано также, что внедрение в клетки РТК дополнительных копий гена tPA предотвращает образование метастазов в печени [11].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение содержания uPA, tPA и PAI-1 в ткани РТК и неизменной слизистой толстой кишки на различном расстоянии от края опухоли, а также оценка взаимосвязи их содержания в опухолях и окружающих тканях с клинико-морфологическими особенностями заболевания.

Материал и методы. В исследование включены больные РТК, лечившиеся в РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН в 2000 г. Всего обследованы 82 больных (47 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 25 до 78 лет. Средний возраст больных составил $60,7 \pm 1,1$ года; медиана — 62 года. Рак прямой кишки был диагностирован у 36 больных, рак ободочной кишки — у 23 больных, синхронный и метатронный РТК — у 5 больных.

Таблица 1

Содержание активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов и ингибитора PAI-1 в цитосолях опухолей, гистологически не измененной слизистой и в полипах толстой кишки

Levels of urokinase and tissue plasminogen activators and PAI-1 in CRC cytosol, histologically intact mucosa and polyps

Исследованная ткань	Концентрация, нг/мг белка M ± m (медиана), диапазон		
	uPA	tPA	PAI-1
Рак толстой кишки Colorectal cancer	$2,07 \pm 0,18$ (1,53) 0,17—8,00	$2,95 \pm 0,49$ (1,40) 0,14—20,22	$2,52 \pm 0,25$ (2,00) 0,05—12,54
Слизистая оболочка на расстоянии 3 см дистально от края опухоли Mucosa at 3 cm distally from the tumor	$0,80 \pm 0,13$ (0,26) 0,00—4,00	$4,74 \pm 0,85$ (2,15) 0,40—37,89	$1,05 \pm 0,10$ (0,76) 0,00—3,43
Слизистая оболочка на расстоянии 10 см проксимально от края опухоли Mucosa at 10 cm proximally from the tumor	$0,64 \pm 0,13$ (0,23) 0,00—4,00	$4,62 \pm 0,77$ (2,11) 0,25—31,54	$1,10 \pm 0,13$ (0,63) 0,00—4,00
Полип Polyp	$0,60 \pm 0,05$ (0,60) 0,56—0,65	$15,12 \pm 4,99$ (15,12) 10,13—20,12	$0,65 \pm 0,14$ (0,65) 0,51—0,78
Tissue type	Concentration (ng/mg protein) Mean±S.D. (median), range		

development, though its role is just the opposite to that of uPA, i.e. destruction of tumor cells and defense of adjacent tissues from tumor advance [5].

Expression levels and relationship of different elements of plasminogen activation system in tumor tissue may be used to measure invasive and metastatic potentials of the tumor and may therefore be considered biologically significant factors of prognosis in a variety of cancer types [1,7]. Besides, inhibition of urokinase plasminogen activation may be a useful approach to new antimetastatic therapy regimens [15].

The role of plasminogen activation in CRC is unclear. There were few clinical and laboratory studies mainly using immunohistochemical analysis that demonstrated uPA and PAI-1 expression in CRC cells [8,10,13,17] as well as the presence of soluble uPA in serum of CRC patients [6]. The uPA was shown to contribute to neovascularization in CRC [14]. There is also evidence of uPA positive staining and high concentration being poor prognosis factors [8,13,16]. It was demonstrated [17] that ratio of tumor uPA to adjacent mucosa tPA concentrations in cases with CRC is the most significant prognostic factor of disease course. As demonstrated experimentally, insertion of additional tPA gene copies to CRC cells prevents development of liver metastases [11].

The purpose of this study was to compare uPA, tPA and PAI-1 levels in CRC tissue and intact colorectal mucosa at different distances from the tumor, as well as to assess relationship of their tumor and adjacent tissue concentrations with basic clinical and morphological features of the disease.

Materials and Methods. The study was performed in 82 patients with colorectal cancer (47 males and 35 females) aged 25 to 78 years managed

Таблица 2

Table 2

Содержание активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов и ингибитора PAI-1 в цитосолях опухолей и неизмененной слизистой толстой кишки в зависимости от локализации опухоли

Levels of urokinase and tissue plasminogen activators and PAI-1 in CRC cytosol and intact mucosa with respect to tumor site

Исследованная ткань	Локализация	Концентрация, нг/мг белка M ± m (медиана), диапазон		
		uPA	tPA	PAI-1
Опухоль / Cancer	Прямая кишка Rectum	1,74 ± 0,22 (1,06) 0,31—5,71	3,03 ± 0,77 (1,21) (1,21) 0,34—20,22	2,63 ± 0,38 (2,00) (2,00) 0,19—9,96
	Ободочная кишка Colon	2,16 ± 0,31 (1,89) 0,28—5,00	2,61 ± 0,84 (1,39) 0,14—14,91	2,75 ± 0,60 (2,00) 0,35—12,54
Слизистая оболочка на расстоянии 3 см Mucosa at 3 cm from the tumor	Прямая кишка Rectum	0,99 ± 0,19 (0,35) 0,04—3,00	4,24 ± 1,30 (1,60) 0,40—37,88	1,50 ± 0,16* (1,20) 0,15—3,43
	Ободочная кишка Colon	0,71 ± 0,27 (0,24) 0,00—4,00	5,57 ± 1,84 (2,57) 0,64—32,35	0,57 ± 0,08* (0,46) 0,00—1,67
Слизистая оболочка на расстоянии 10 см Mucosa at 10 cm from the tumor	Прямая кишка Rectum	0,60 ± 0,16 (0,24) 0,00—4,00	4,27 ± 1,00 (2,05) 0,28—22,29	1,18 ± 0,23 (0,80) 0,00—4,00
	Ободочная кишка Colon	0,60 ± 0,25 (0,20) 0,05—4,00	5,40 ± 1,90 (1,96) 0,26—31,54	1,07 ± 0,25 (0,64) 0,00—4,00
Tissue type	Cancer site	Concentration (ng/mg protein) Mean±S.D. (median), range		

* $p < 0,0001$.

У 2 больных была I, у 5 — II, у 40 — III и у 17 больных — IV стадия заболевания. Всем больным были выполнены различные виды оперативного вмешательства, 29 из них в режиме крупного фракционирования (СОД — 25 Гр) получили предоперационное облучение.

Материал для исследования брали во время операции. Кусочки тканей (200—500 мг) из операционной доставляли на лед в лабораторию и хранили при -70°C до начала исследования. У всех больных одновременно исследованы опухоли и гистологически не измененные участки слизистой толстой кишки, удаленные от края опухоли на 3 см в дистальном и на 10 см в проксимальном направлении.

Концентрацию uPA, PAI-1 и tPA определяли в цитосолях, полученных по стандартной процедуре, используемой при исследовании рецепторов стероидных гормонов [2] и разведенных в 10 раз K,Na-фосфатным буфером (14 mM NaCl, 2,7 mM KCl, 1,5 mM KH_2PO_4 , 8,1 mM Na_2PO_4 , pH 7,4), содержащим 0,1% твин-20 и 1% бычий сывороточный альбумин. Определение проводилось с помощью стандартных наборов реактивов для иммуноферментного анализа, разработанных в Католическом университете г. Наймеген (Нидерланды) [9], как описано ранее [2]. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет ELX800 фирмы «Bio Tek Instruments, Inc». (США) при 490/630 нм. Обработку результатов измерений проводили по формуле $Y = a + bX + cX^2$, где X — концентрация анализируемого белка (нг/мл), а Y — оптическая плотность при 492 нм. Концентрации анализируемых белков выражали в нг/мг цитозольного белка. Белок определяли по методу Льюри.

При сравнении показателей использовали t-критерий Стьюдента, медианный тест Крускала — Уоллиса, корреляционный тест Пирсона (r) и тест корреляции рангов Спирмена (R). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета Statistica для Windows (версия 5.0).

Результаты и обсуждение. Во всех исследованных образцах РТК обнаружены три компонента системы активации

at the N.N.Blokhin Cancer Research Center in 2000. Mean patients' age was 60.7 ± 1.1 years; median 62 years. Rectal cancer was diagnosed in 36, colonic cancer in 23, synchronous and metachronous colorectal cancer in 5 patients. 2 cases had stage I, 5 had stage II, 40 had stage III and 17 had stage IV disease. All the patients underwent various surgical interventions and 29 patients received preoperative irradiation by large fractions (total tumor dose 25 Gy).

The study was performed on surgical specimens. Tissue fragments (200–500 mg) were delivered on ice from the operating room to the laboratory and stored at -70°C till study start. Tumors and histologically intact portions of colorectal mucosa at 3 cm distally and at 10 cm proximally from the tumor were taken from every patient.

Concentrations of uPA, PAI-1 and tPA were measured in cytosols obtained by routine procedure used to study steroid hormone receptors [2] and diluted 10-fold with K,Na-phosphate buffer (14 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM KH_2PO_4 , 8.1 mM Na_2PO_4 , pH 7.4) containing 0.1% twin-20 and 1% bovine serum albumin. Concentration measurements were performed using standard reagent sets for immunohistochemical assay developed at the Catholic University of Naimegen (Netherlands) [9] as described elsewhere [2]. The measurements were carried out using an automated universal reader for microplates ELx800 supplied by BioTek Instruments Inc (USA) at 490/630 nm. Calculations were performed by formula $Y = a + bX + cX^2$, where X was concentration of the protein in question (ng/ml), Y was optical density at 492 nm. Concentrations of proteins in question were expressed in ng/mg cytosol protein. Protein content was measured by Lowry technique.

Statistical analysis of differences was made using Student's t-test, Kruskal-Wallis median test, Pearson (r) correlation test and Spearman (R) rank correlation test with Statistica for Windows program package (v.5.0).

Results and Discussion. The three components of plasminogen activation system were found in all specimens, the concentrations varying in a rather broad range; tPA was also

Таблица 3

Table 3

Содержание активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов и ингибитора PAI-1 в цитосолях опухолей и неизменной слизистой толстой кишки в зависимости от стадии заболевания

Levels of urokinase and tissue plasminogen activators and PAI-1 in CRC cytosol and intact mucosa with respect to disease stage

Исследованная ткань	Стадия	Концентрация, нг/мг белка M ± m (медиана), диапазон		
		uPA	tPA	PAI-1
Опухоль / Cancer	I—II	2,30 ± 0,63 (1,61) 0,93—5,71	1,10 ± 0,24 (0,90) 0,42—2,34	1,43 ± 0,27 (1,13) 0,66—2,55
	III	2,19 ± 0,24 (1,75) 0,34—5,11	1,83 ± 0,38* (1,21) 0,14—12,33	0,14—12,33 (2,00) 2,93 ± 0,41
	IV	1,68 ± 0,45 (1,17) 0,28—8,00	6,18 ± 1,62 (2,11) 0,34—20,22	2,64 ± 0,56 (2,08) 1,32—3,13
Слизистая оболочка на расстоянии 3 см Mucosa at 3 cm from the tumor	I—II	0,68 ± 0,39 (0,36) 0,04—3,00	1,30 ± 0,31 (1,10) 0,40—2,61	0,90 ± 0,38 (0,57) 0,00—3,00
	III	1,03 ± 0,21 (0,31) 0,04—4,00	3,14 ± 0,75** (2,01) 0,52—24,97	1,19 ± 0,14 (0,94) 0,18—3,00
	IV	0,80 ± 0,29 (0,25) 0,00—4,00	10,15 ± 2,99 (2,46) 1,80—21,08	1,15 ± 0,25 (0,88) 0,13—3,43
Слизистая оболочка на расстоянии 10 см Mucosa at 10 cm from the tumor	I—II	0,28 ± 0,13 (0,10) 0,06—1,00	1,94 ± 0,46 (1,92) 0,62—4,28	0,51 ± 0,21 (0,41) 0,00—1,24
	III	0,69 ± 0,17 (0,27) 0,00—4,0	3,22 ± 0,73** (2,05) 0,28—22,30	1,35 ± 0,22 (0,83) 0,00—4,00
	IV	0,90 ± 0,38 (0,21) 0,05—4,00	9,17 ± 2,54) (2,10) 0,26—31,54	0,98 ± 0,27 (0,56) 0,01—3,00
Tissue type	Stage	Concentration (ng/mg protein) Mean±S.D. (median), range		

* p (III—IV) < 0,001;

** p (III—IV) < 0,01.

плазминогена, концентрации которых варьировали в достаточно широких пределах, tPA обнаружен также во всех образцах неизменной слизистой толстой кишки (табл. 1). Измеримые количества uPA и PAI-1 выявлены соответственно в 99 и 95% образцов неизменной слизистой. Концентрации uPA и PAI-1 в опухолевой ткани были достоверно выше, чем в слизистой толстой кишки, а для tPA наблюдалась противоположная закономерность (см. табл. 1). При этом уровни PAI-1 и tPA в слизистой были практически одинаковыми, независимо от расстояния от края опухоли, а уровень uPA несколько снижался по мере удаления от опухоли (тенденция при $p = 0,063$). Нами исследовано также два доброкачественных полипа толстой кишки. Эти образования характеризовались низкими уровнями uPA и PAI-1 и высоким уровнем tPA (см. табл. 1).

Отмечена высокодостоверная прямая корреляционная зависимость между концентрациями tPA в опухолевой ткани и неизменной слизистой ($r = 0,77$ для расстояния 3 см

found in all specimens of intact colorectal mucosa (table 1). Measurable uPA and PAI-1 levels were detected in 99% and 95% of specimens from intact colorectal mucosa, respectively. Tumor uPA and PAI-1 levels were higher than their contents in intact mucosa, while opposite relationship was observed for tPA (see table 1). The mucosa PAI-1 and tPA levels were practically the same irrespective of distance from the tumor, while uPA concentration was decreasing as the distance from the tumor was growing (a trend at $p = 0.063$). We also studied two benign colonic polyps. These lesions had low uPA and PAI-1 and a high tPA levels (see table 1).

There was a strongly significant relationship between tPA levels in the tumor and in intact mucosa ($r = 0.77$ for a 3 cm distance and $r = 0.86$ for a 10 cm distance). Tumor uPA and PAI-1 concentrations demonstrated no relationship with the respective levels in intact mucosa ($r < 0.1$ in all cases). There was a weak though significant positive relationship between tumor uPA and PAI-1 levels ($R = 0.39$, Spearman test) and

и $r = 0,86$ для расстояния 10 см). Концентрации uPA и PAI-1 в опухолевой ткани не коррелировали с уровнем соответствующих белков в окружающей слизистой толстой кишки (во всех случаях $r < 0,1$). Выявлена, однако, слабая, но достоверная положительная взаимосвязь между уровнями uPA и PAI-1 в опухолевой ткани ($R = 0,39$ по тесту Спирмена) и между концентрациями этих показателей в неизменной слизистой ($R = 0,39$ на расстоянии 3 см от опухоли, и $R = 0,64$ на расстоянии 10 см). Эти закономерности свидетельствуют о том, что усиление экспрессии uPA и PAI-1 в опухолевой ткани не зависит от их исходного уровня в слизистой толстой кишки, в то время как экспрессия tPA в опухоли, хотя и понижена, но напрямую связана с базальным содержанием этого фермента в слизистой толстой кишки данного больного.

Таким образом, в ткани рака толстой кишки наблюдается существенное увеличение концентрации uPA и PAI-1 по сравнению с нормальной слизистой толстой кишки, а также по сравнению с доброкачественными полипами. Уровень tPA в злокачественных опухолях заметно снижен по сравнению с нормой, а в полипах — значительно выше нормы.

В табл. 2 представлены данные о содержании компонентов системы активации плазминогена в опухолях и слизистой оболочке толстой кишки в зависимости от локализации РТК для двух основных групп: больных раком прямой и ободочной кишки. Достоверных различий содержания активаторов плазминогена и PAI-1 в тканях опухолей прямой и ободочной кишки обнаружено не было. Однако уровень PAI-1 в слизистой толстой кишки на расстоянии 3 см в дистальном направлении от опухоли при раке ободочной кишки был почти в три раза ниже, чем при раке прямой кишки ($p < 0,0001$). В связи с отсутствием достоверных различий по большинству исследованных параметров между опухолями различной локализации мы анализировали их в дальнейшем совместно.

Наиболее значимым фактором прогноза является стадия заболевания. Большинство обследованных нами больных РТК поступили на лечение с распространенным процессом (III—IV стадия), поэтому больные ранними стадиями (I—II) были объединены в одну общую группу (табл. 3). Достоверных различий внутриопухолевых концентраций uPA и PAI-1 в зависимости от стадии заболевания выявлено не было. Наблюдается, однако, существенное увеличение концентрации tPA при IV стадии РТК (различие между III и IV стадиями достоверно при $p < 0,001$), что может быть связано с активизацией некротических процессов на этой поздней стадии заболевания. Следует отметить, что при IV стадии РТК содержание tPA было повышено также и в слизистой толстой кишки ($p < 0,01$ по сравнению с III стадией). Можно отметить также тенденцию к увеличению концентрации uPA в слизистой при более поздних стадиях РТК. Это увеличение особенно заметно при IV стадии на расстоянии 10 см от края опухоли и может свидетельствовать о наличии отдельных опухолевых клеток в макроскопически не измененной слизистой.

Другим важным прогностическим фактором является степень дифференцировки опухоли, однако поскольку у подавляющего большинства обследованных больных

concentrations of these factors in intact mucosa ($R = 0.39$ for a 3 cm distance and $R = 0.64$ for a 10 cm distance from the tumor). These relationships suggest that increase in tumor uPA and PAI-1 levels did not depend upon their baseline levels in colorectal mucosa, while tumor tPA expression, though decreased, was directly related to baseline content in the colorectal mucosa of the given patient.

Thus, there is a considerable rise in tumor uPA and PAI-1 as compared with both normal colorectal mucosa and benign polyps. Cancer tPA level was considerably lower than in normal mucosa while tPA concentration in tissue from colonic polyps was much higher than normal.

Table 2 summarizes data about plasminogen activation components in colorectal mucosa with respect to cancer site in the rectum vs colon. There were no differences in plasminogen activators and PAI-1 levels between the colon and the rectum. However, PAI-1 level in colonic mucosa at 3 cm distally from the colonic tumor was about three-fold lower than in rectal cancer ($p < 0.0001$). Since there were no significant differences in concentrations of the enzymes in question with respect to tumor site the further analysis was made for both sites together.

Disease stage is the most important factor of prognosis. At presentation most CRC patients had advanced (stage III-IV) disease, and the patients with earlier stages (I-II) were therefore united into a common group (table 3). There were no significant differences in tumor uPA and PAI-1 concentrations with respect to disease stage. However, there was a considerable rise in tPA level in stage IV CRC (the difference between stages III and IV being significant, $p < 0.001$) which might be due to necrosis activation at the later stage. It should be mentioned that tPA level in colorectal mucosa was also increased in stage IV CRC ($p < 0.01$ as compared to stage III). There was also a rising trend in uPA concentrations in colorectal mucosa in later disease stages. This rise was most marked in specimens taken at 10 cm from the tumor in cases with stage IV and might be evidence of the presence of solitary tumor cells in macroscopically intact mucosa.

Tumor differentiation is another most important factor of disease prognosis. However, since most (80%) of our patients had moderately differentiated tumors it was impossible to make a valid statistical analysis of relationship of the plasminogen activation enzymes and degree of tumor differentiation. Besides, there were no statistically significant differences in the levels of enzymes in question with respect to gender and age of CRC patients examined.

In summary, we confirmed for CRC the previously established [1] rise in uPA and PAI-1 levels in cancers with different histological origin against homologous normal tissues and benign tumors. This observation may have both theoretical and practical value. On the one hand, urokinase plasminogen activation in parallel with increasing defense of tumor cells from self-destruction (due to increase in PAI-1) is a rather universal sign of malignization. On the other hand, increased tumor uPA expression as compared to adjacent normal tissue suggests that this enzyme may be used as a selective target for antimetastatic therapy in CRC that is known to respond poorly to standard chemotherapy. The absence of relation-

(80%) опухоли были расценены как умереннодифференцированные, значимого статистического анализа взаимосвязи уровней изучаемых компонентов системы активации плазминогена со степенью дифференцировки провести не удалось. Кроме того, мы не обнаружили достоверной зависимости изучаемых показателей от пола и возраста больных РТК.

Таким образом, на примере рака толстой кишки нам удалось подтвердить выявленную ранее [1] закономерность, заключающуюся в том, что в большинстве злокачественных опухолей различного гистогенеза происходит значительное увеличение концентрации uPA и PAI-1 по сравнению с гомологичными нормальными тканями и доброкачественными опухолями. Это наблюдение может иметь как теоретическое, так и практическое значение. С одной стороны, оно свидетельствует о том, что усиление активации плазминогена по урокиназному типу, сопровождающееся усилением защиты опухолевых клеток от саморазрушения (за счет увеличения уровня PAI-1), является достаточно универсальным признаком малигнизации. С другой — повышенная экспрессия uPA в опухоли по сравнению с окружающей тканью делает этот фермент перспективной избирательной мишенью для антиметастатической противоопухолевой терапии при РТК, характеризующемся достаточно низкой чувствительностью к стандартным видам химиотерапии. Отсутствие взаимосвязи тканевых концентраций uPA и PAI-1 со стадией заболевания не исключает его потенциальной роли в качестве независимого фактора прогноза безрецидивной и общей выживаемости больных РТК, что может быть доказано при более длительном наблюдении за больными.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Бюлл. экспер. биол. — 2001. — т. 131, № 1. — с. 81—87.
2. Герштейн Е. С., Мамедов У. Р., Костылева О. И., Кушлинский Н. Е. // Клин. лаб. диагн. — Т. 2000. — № 3. — С. 16—21.

ship between uPA/PAI-1 levels and disease stage does not exclude the use of these parameters as independent factors for prognosis of disease-free and overall survival in CRC which may be investigated in further study with longer periods of patient follow-up.

3. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001.
4. Andreasen P. A., Georg B., Lund L. R. et al. // Mol. Cell Endocrinol. — 1990. — Vol. 68. — P. 1—19.
5. Bell W. R. // Semin. Thromb. Hemost. — 1996. — Vol. 22. — P. 459—478.
6. Brunner N., Nielsen H. J., Hamers M. et al. // APMIS. — 1999. — Vol. 107. — P. 160—167.
7. Duffy M. J., Maguire T. M., McDermott E. W. et al. // J. Surg. Oncol. — 1999. — Vol. 71. — P. 130—135.
8. Fujii T., Obara T., Tanno S. et al. // Hepatogastroenterology. — 1999. — Vol. 46, N 28. — P. 2299—2308.
9. Grebenshikov N., Geurts-Moespot A., De Witte H. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1997. — Vol. 12. — P. 6—14.
10. Harvey S. R., Sait S. N., Xu Y. et al. // Am. J. Pathol. — 1999. — Vol. 155. — P. 1115—1120.
11. Hayashi S., Yokoyama I., Namii Y. et al. // Cancer Gene Ther. — 1999. — Vol. 6. — P. 380—384.
12. Mignatti P., Rifkin D. B. // Physiol. Rev. — 1993. — Vol. 73. — P. 161—195.
13. Mulcahy H. E., Duffy M. J., Gibbons D. et al. // Lancet. — 1991. — Vol. 344. — P. 583—584.
14. Nakata S., Ito K., Fujimori M. et al. // Int. J. Cancer. — 1998. — Vol. 79. — P. 179—186.
15. Schmitt M., Harbeck N., Thomssen C. // Thromb. Haemost. — 1997. — Vol. 78. — P. 285—296.
16. Skelly M. M., Troy A., Duffy M. J. et al. // Clin. Cancer Res. — 1997. — Vol. 3. — P. 1837—1840.
17. Verspaget Y. W. // Tumor. Biology. — 2000. — Vol. 21. — Suppl. 1. — P. 5.

Поступила 02.10.01 / Submitted 02.10.01