



УДК 61.616.3.616.-006.66.577.29

## АКТИВНОСТЬ КОМПОНЕНТОВ ТКАНЕВОЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ТОЛСТОЙ КИШКИ

**О.И. КИТ**  
**Е.М. ФРАНЦИЯНЦ**  
**Е.А. НИКИПЕЛОВА**  
**Е.Ф. КОМАРОВА**

*Ростовский  
научно-исследовательский  
онкологический институт*

*e-mail: rnoi@list.ru*

В статье представлены результаты исследования некоторых показателей активности тканевой фибринолитической системы в злокачественных опухолях прямой и сигмовидной кишки. В ткани рака толстой кишки при обеих локализациях протекал процесс активного образования плазмينا из пламиногена. Обнаруженные изменения в тканевой фибринолитической системе свидетельствуют о ее участии в процессе неоангиогенеза при раке толстой кишки.

Ключевые слова: рак толстой кишки, фибринолитическая система, ткань опухоли, линия резекции.

**Введение.** Одной из особенностей злокачественных заболеваний считают «раковую» коагулопатию. Генез этого синдрома отчетливо прослеживается на границе опухоль – кровеносный сосуд. Считается, что в результате контакта злокачественных клеток с компонентами системы фибринолиза нарушаются регуляторные барьеры контроля физиологического гемостаза за счет изменения активности урокиназы и последующей активации факторов онкогенеза, а применение ингибиторов активатора пламиногена предотвращает развитие неоангиогенеза [5, 11, 13]. Накопление факторов регуляции компонентов фибринолитической системы в ткани опухоли и окружающей ее ткани является одним из патогенетических признаков развития опухоли [1]. Проллиферативные и инвазивные свойства относятся к важнейшим биологическим характеристикам злокачественной опухоли, основным результатом которых является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью протеазами. Т.е. компоненты системы фибринолиза можно рассматривать как надежные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на различных этапах ее роста и гибели.

Считается, что уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации пламиногена в опухолевой ткани может служить показателем метастатической и инвазивной активности опухоли, являясь вследствие этого биологически значимым фактором прогноза при различных новообразованиях. Кроме того, подавление активации пламиногена на различных уровнях (ингибирование активаторов, торможение их связывания с рецепторами) может стать одним из подходов к разработке новых видов терапии [2, 4].

**Целью** настоящего исследования явилось изучение некоторых показателей активности тканевой фибринолитической системы в злокачественных опухолях прямой и сигмовидной кишки.

**Материалы и методы.** В основу работы положен анализ результатов исследования послеоперационного материала, полученного от 73 больных (43 женщин и 30 мужчин) с первичными аденокарциномами (st III) сигмовидного и прямого отделов толстой кишки. Возраст больных составил от 38 до 74 лет. Верификация характера процесса проводилась в патоморфологической лаборатории РНИОИ. В ходе оперативных вмешательств производилось удаление аденокарциномы с последующим биохимическим исследованием ткани опухоли, а также визуально неизмененных участков кишки, отступая 10 см (линия резекции = условно интактная ткань) от края опухолевой ткани.

В образцах тканей была изучена активность некоторых компонентов фибринолитической системы. Методом иммуноферментного анализа проводили определение: концентрации комплекса «плазмин-а2-антиплазмин» (РАР), тканевого активатора пламиногена (t-РА акт) и содержания антигена (t-РА антиген), урокиназы (u-РА акт) и содержания антигена (u-РА антиген), активности а2-макроглобулина (а2-МГ) с помощью тест-наборов фирмы Elisa, активности пламиногена (фирмы di), матрикс металопротеиназ-3=стромелизин-1 (MMP-3) (фирмы Biosource).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования мы обнаружили u-РА и t-РА во всех исследованных образцах условно интактной ткани (линия резекции) различных отделов толстой кишки. При этом уровень t-РА акт и t-РА а/ген был выше, чем u-РА акт и u-РА а/ген: в ткани сигмовидной кишки в 22,8 раза и 7,5 раза соответственно, а в ткани прямой кишки в 33,8 раза и 6,7 раза соответственно (табл.). Эти результаты согласуются с данными литературы о преобладании активатора



плазминогена тканевого типа над урокиназным в интактной ткани молочной железы и матки (Верескунова М.И., 2011).

Таблица

**Показатели тканевой фибринолитической системы в различных отделах толстой кишки**

| Показатели               | Прямая кишка |                | Сигмовидная кишка |                |
|--------------------------|--------------|----------------|-------------------|----------------|
|                          | опухоль      | линия резекции | опухоль           | линия резекции |
| РАР, нг/г ткани          | 109, ±10,11  | 77,6±6,2       | 177,6±12,01,2     | 87,3±10,6      |
| Плазминоген, мМР/г ткани | 1,9±0,141    | 2,8±0,3        | 2,4±0,11,2        | 3,6±0,2        |
| t-РА акт, У/г ткани      | 3,13±0,731   | 7,1±0,74       | 4,6±0,91          | 5,7±0,79       |
| t-РА антиген, нг/г ткани | 32,3±7,8     | 38,5±6,3       | 26,14±5,71,2      | 38,2±4,1       |
| u-РА акт, У/г ткани      | 0,68±0,081   | 0,21±0,05      | 0,81±0,11         | 0,25±0,07      |
| u-РА антиген, нг/г ткани | 45,6±3,21    | 5,7±0,09       | 35,8±9,11         | 5,1±1,3        |
| ММР-3, нг/г ткани        | 68,0±6,71    | 22,1±7,5       | 18,9±1,61,2       | 10,7±2,8       |
| a2-МГ, нг/г ткани        | 8,5±0,95     | 8,95±1,5       | 8,7±0,641         | 12,3±1,6       |

Примечание: 1 – достоверно относительно показателя соответствующей линии резекции ( $p \leq 0,01$ ), 2 – достоверно относительно показателя в прямой кишке ( $p \leq 0,01$ ).

Вместе с тем, в ткани злокачественной опухоли сигмовидной и прямой кишки уровень показателей активаторов плазминогена имел разнонаправленный характер. Уровень u-РА акт в указанных образцах неоплазмы был повышен относительно соответствующей интактной ткани в среднем в 3,2 раза, уровень u-РА а/г в злокачественной опухоли сигмовидной кишки был выше, чем в соответствующей интактной ткани в 7 раз, а в опухоли прямой кишки – в 8 раз (табл.). Другая направленность изменений наблюдалась относительно показателей t-РА в ткани злокачественной опухоли прямой и сигмовидной кишки. Так в ткани опухоли прямой кишки уровень t-РА акт был снижен в 2,3 раза относительно интактной ткани, а уровень t-РА а/г не отличался от контрольных значений. В ткани опухоли сигмовидной кишки, напротив, уровень t-РА акт не отличался от контрольных значений, а t-РА а/г был снижен в 1,5 раза.

Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, в исследовании Е.С. Герштейна (2000) указывается, что средняя концентрация u-РА в опухолях оказалась в 3,9 раза выше, чем в неизменной ткани молочной железы, а концентрация t-РА в опухолях и гистологически неизмененных тканях достоверно не отличалась.

Известно, что активаторы плазминогена в многоступенчатой цепочке протеаз занимают ключевую позицию, поскольку катализируют образование плазмина из его предшественника плазминогена. Образованный из плазминогена плазмин расщепляет основные компоненты базальной мембраны, активирует основные факторы роста. Очевидно, что в ткани злокачественной опухоли различных отделов толстой кишки равновесие в системе плазминоген-плазмин было в сторону активного образования плазмина.

Действительно, активность комплекса плазмин-антиплазмин в тканях опухоли прямой и сигмовидной кишки была повышенной в 1,4 раза и 2 раза соответственно. При этом отмечено снижение активности плазминогена в ткани опухоли прямой кишки и сигмовидной кишки в среднем в 1,5 раза (см. табл.).

В индукции ангиогенеза и метастазирования опухоли помимо экспрессии ростовых факторов [9,10], немаловажная роль принадлежит таким составляющим гидролитической системы, как металлопротеиназы, осуществляющие деградацию коллагена и внеклеточного матрикса. Ряд металлопротеиназ были обнаружены в ткани рака толстой кишки 70–90% больных [3]. Считается, что активация металлопротеиназ происходит по паракринному механизму с участием факторов роста, активных форм кислорода и цитокинов, секретируемых лимфоцитами и макрофагами, инфильтрирующими неоплазму [15]. При этом тканевые ингибиторы металлопротеиназ обладают также антиангиогенными свойствами [8, 14]. В свою очередь показано, что на активность фибринолитической системы непосредственное влияние оказывает взаимодействие ее с металлопротеиназами – ММР [6]. В частности, ММР-3 (стромелизин-1) специфически активирует урокиназу (u-РА) через расщепление и инактивацию ингибитора активатора плазминогена (РАI-1) с образованием фрагмента, активно взаимодействующего с ее рецептором. Было установлено, что активность стромелизина-1 в ткани опухоли прямой кишки была выше показателей в соответствующей интактной ткани в 3,1 раза, в ткани опухоли сигмовидной кишки – в 1,8 раза (см. табл.).



Другим важным фактором регуляции активности системы плазмин – плазминоген является расщепление и инактивация с помощью MMP-3  $\alpha$ 2-макроглобулина – основного физиологического ингибитора плазмина. Эти молекулярные взаимодействия MMP-3 с компонентами фибринолитической системы играют важную роль в формировании новых сосудов.

Активность  $\alpha$ 2-макроглобулина в ткани злокачественной опухоли сигмовидной кишки была снижена в 1,4 раза относительно показателей в интактной ткани, тогда как в ткани опухоли прямой кишки активность ингибитора не имела достоверных отличий от значений в визуально не измененной ткани (см. табл.).

Полученные результаты указывали на то, что в ткани рака толстой кишки при обеих локализациях равновесие в системе плазминоген-плазмин было сдвинуто вправо, т.е. протекал процесс активного образования плазмина из плазминогена. В опухолевой ткани отмечался повышенный уровень всех исследованных активаторов фибринолитической системы на фоне сниженной активности ингибитора протеолиза –  $\alpha$ 2-макроглобулина. Известно, что система активаторов плазминогена опосредует неоваскуляризацию, активируя внеклеточный протеолиз, который, в свою очередь, приводит к разрушению базальной мембраны и матриксных белков, создавая условия для миграции эндотелиальных клеток и формирования новых капилляров [7, 12]. Таким образом, обнаруженные изменения свидетельствуют о несомненном участии тканевой фибринолитической системы в процессе неоангиогенеза при раке толстой кишки.

### Литература

1. Верескунова, М.И. Эндокринно-метаболические механизмы развития гиперпластических процессов органов женской репродуктивной системы в пери-ипостменопаузе / М.И. Верескунова : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д, 2011. – С. 23.
2. Гершгейн, Е.С. Система активации плазминогена как показатель метастатической активности опухолей и потенциальная мишень противоопухолевой терапии / Е.С. Гершгейн // *Материалы IV ежегодной Российской онкологической конференции.* – М., 2000. – С. 21.
3. Гершгейн, Е.С. Матриксные металлопротеиназы 2,3,13 и их тканевой ингибитор 2-го типа в опухолях и плазме крови больных раком толстой кишки / Е.С. Гершгейн, Е.А. Короткова, В.В. Пророков, Н.Е. Кушлинский // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2008. – Т.145. – № 3. – С. 337-341.
4. Гершгейн, Е.С. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека / Е.С. Гершгейн, Н.Е. Кушлинский // *Бюлл. экп. биол. мед.* – 2001. – Т. 131, № 1. – С. 81.
5. Гершгейн, Е.С. Клиническая роль системы активации плазминогена в опухолях человека / Е.С. Гершгейн, Ш.Ж. Талаева, М.Н. Сандыбаев, Н.Е. Кушлинский // *Молек. мед.* – 2007. – № 1. – С.4-8.
6. Лайнен, Г.Р. Матриксные металлопротеиназы и фибринолитическая активность клеток / Г.Р. Лайнен // *Биохимия.* – 2002. – Т. 67, вып. 1. – С. 107-115.
7. Парфенова, Е. В. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе / Е.В. Парфенова, О.С. Плеханова, В.А. Ткачук // *Биохимия.* – 2002. – Т. 67. – С. 139-156.
8. Спирина, Л.В. Металлопротеиназы как регуляторы неоангиогенеза в злокачественных новообразованиях / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.В. Клишо и др. // *Сибирский онкол. журн.* – 2007. – Т. 21, № 1. – С. 67-71.
9. Chen, Ji-xiang. Экспрессия фактора роста эндотелия сосудов С и его связь с метастазами в лимфатических узлах при распространенном раке желудка / Chen Ji-xiang, Wang Chong-gao, Zhang Ming-Yi // *Shandong Med.J.* – 2007. – № 47. – P. 7-9.
10. Expression of VEGF – Cand VEGF – Das significant markers for assessment of lymphangiogenesis and lymphnodemetastasis in non-small cell lung cancer / FengYukuan, Wang Wei, Hu Jing, Ma Jing, Zhang Yafang, Zhang Jianguo // *Anat.Rec.: Adv.Integr.Anat.andEvol.Biol.* – 2010. – V. 293, № 5. – P.802-812.
11. Effect of pharmacologic plasminogen activator inhibitor-1 inhibition on cell mobility and tumor angiogenesis / С.Е. Leik, Е.Ј. Su, P. Nambi, D.L. Crandall, D.A. Lawrence // *J. Thromb and Haemost.* – 2006.–V. 4, № 12. – P. 2710-2715.
12. Mostefa,i H. A. Plasma membrane microparticles in angiogenesis: role in ischemic diseases and in cancer / H.A Mostefai, R. Andriantsitohaina, M.C. Martínez // *Physiol.Res.* – 2008. – V.57, № 3. – P. 311-320.
13. Rak, Janusz. Oncogene-driven hemostatic changes / Rak Janusz, Yu Joanne, Milsom Chloe // *Cancer Invest.* – 2009. – № 27. – Прил. 1. – P. 28-35.
14. Ramnath, N. Matrix metalloproteinase inhibitors / N. Ramnath, P.J. Creaven // *Curr. Oncol. Rep.* – 2004. – V. 6, № 2. – P. 96-102.
15. Roeb, E. Simultaneous determination of matrix metalloproteinase (MMP)-7, MMP-1, -3, and -13 gene expression by multiplex PCR in colorectal carcinomas / E. Roeb, M. Arndt., B. Jansen et al. // *Int. J. ColorectalDis.* – 2004. – Vol. 19, № 6. – P.518-524.



---

## **ACTIVE COMPONENTS OF THE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN THE TISSUE OF MALIGNANT TUMORS OF THE COLON**

**O.I. KIT  
E.M. FRANTZIYANTZ  
E.A. NIKIPELOVA  
E.F. KOMAROVA**

*Rostov Research Oncological Institute*

*e-mail: [rmioi@list.ru](mailto:rmioi@list.ru)*

The article presents the results of the research activity of some indicators of fibrinolytic system tissue in malignant tumors of the rectum and sigmoid. In colorectal cancer tissue at both locales there was a process of active formation of plasmin from plasminogen. The observed changes in fibrinolytic system tissue showed its involvement in the process of neoangiogenesis at colorectal cancer.

Key words: colorectal cancer, fibrinolytic system, tumor tissue, the line of resection