

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

Е. С. Герштейн¹, А. М. Шербаков¹, Д. Ю. Гончаров²,
И. В. Поддубная², Н. Е. Кушлинский¹

КОМПОНЕНТЫ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА ПРИ РАКЕ ПИЩЕВОДА: ВЗАИМОСВЯЗЬ С ОСНОВНЫМИ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ

НИИ клинической онкологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН¹,
Российская медицинская академия постдипломного
образования², Москва

Рак пищевода (РПщ) — одна из основных причин смерти онкологических больных в большинстве стран мира. В последние годы РПщ в структуре смертности мужского населения России составляет около 3%, женского — 1%, причем у женщин РПщ регистрируется в 3—6 раз реже, чем у мужчин. Заболевание характеризуется плохим прогностическим индексом (соотношение числа умерших и заболевших больше 0,5) и прямой корреляцией с опухолью желудка [4]. Для оптимизации лечебной тактики и улучшения диагностики РПщ необходимо изучение ряда индивидуальных молекулярно-генетических характеристик опухолей, влияющих на ее способность к метастазированию, инвазивность, рост, дифференцировку и опухолевый неоплазматический ангиогенез.

Одним из основных механизмов инвазии злокачественных опухолей является разрушение окружающей базальной мембраны и внеклеточного матрикса протеазами, ассоциированными с опухолью. Протеазы активно участвуют также в процессах метастазирования и опухолевого неоплазматического ангиогенеза. Центральную роль в этих процессах играет сериновая протеаза — активатор плазминогена урокиназного типа (uPA) [1, 7, 10]. Активная форма uPA образуется в результате действия некоторых протеолитических ферментов и плазмина на молекулу неактивного предшественника uPA (про-uPA), связанного со специфическими рецепторами на поверхности различных клеток. Активированный uPA катализирует превращение плазминогена в плазмин, который сам разрушает компоненты опухолевой стромы и активирует некоторые металлопротеазы, участвующие в этом процессе. Известно, что активация плазминогена возможна и по тканевому типу, но, по-видимому, роль активатора плазминогена тканевого типа (tPA) в развитии опухоли противоположна uPA и сводится к защите окружающей ткани от распространения опухоли [6]. Активность uPA и tPA подавляется двумя белковыми ингибиторами класса серпинов — PAI-1 и PAI-2 [5].

В последние годы роль системы активации плазминогена при РПщ активно исследуется в клинике и на клеточных линиях РПщ. Результаты, полученные W. Tang и соавт. на опухолях 41 больного РПщ [14], свидетельствуют о повышенной экспрессии uPA и его рецептора uPAR в ткани РПщ. Эти и другие авторы указывают также на повышенное содержание мРНК PAI-1 в опухолях пищевода различного гистологического строения [12, 14]. На различных клеточных линиях РПщ было показано, что коэкспрессия uPA и uPAR является

E.S.Gershtein¹, A.M.Scherbakov¹, D.Yu.Goncharov²,
I.V.Poddubnaya², N.E.Kushlinsky¹

PLASMINOGEN ACTIVATION SYSTEM COMPONENTS IN ESOPHAGEAL CANCER: RELATIONSHIP WITH MAIN CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FACTORS

Institute of Clinical Oncology, N.N.Blokhin CRC, RAMS¹;
Russian Federation Medical Academy of Postgraduate
Education², Moscow

Esophageal cancer (EC) is a main cause of death in cancer patients worldwide. Over the last years EC accounted for 3% of deaths among men and 1% of female deaths; EC is diagnosed in women 3–6-fold as frequently as in men. The disease has a poor prognostic index (deaths/cases ratio is more than 0.5) and is associated with gastric tumors [4]. Study of individual molecular genetic characteristic of tumors involved in metastasis, invasion, growth, differentiation and neoangiogenesis may help to develop new therapy methods, to optimize treatment policy and to improve diagnosis of EC.

Destruction of surrounding basement membrane and extracellular matrix by tumor-associated proteases is a principal mechanism of cancer invasion. The proteases also take an active part in tumor metastasis and neoangiogenesis. Serine protease, urokinase plasminogen activator (uPA), plays a central role in these processes [1, 7, 10]. uPA Active form is generated under the effect of some proteolytic enzymes and plasmin on the uPA inactive precursor molecule (pro-uPA) bound to specific receptors present on surface of various cells. The active uPA catalyses plasminogen conversion into plasmin that destroys tumor stroma and activates some metalloproteases involved in this process. As known, plasminogen activation may proceed by a tissue pathway, however, the role of tissue plasminogen activator (tPA) seems to be opposite to that of uPA and consists in protection of surrounding tissues from tumor invasion [6]. Activity of uPA and tPA is inhibited by two protein inhibitors from the serpin class, i.e. PAI-1 and PAI-2 [5].

There is an intense clinical and experimental study of the role the plasminogen activation system plays in EC. W.Tang et al. [14] reported of uPA and its receptor uPAR overexpression in tumor specimens from 41 patients with EC. These and other authors also detected elevated levels of PAI-1 mRNA in esophageal tumors of different histology [12, 14]. It was demonstrated on different EC cell lines that uPA and uPAR coexpression was of functional importance for the plasminogen activation system contribution to tumor invasion [11]. Invasive activity of uPA-positive esophageal tumors was confirmed in clinical trials [13]. tPA Content in squamous-cell EC seems to be lower than in histologically intact mucosa [9]. Over the last years there was an active discussion in the literature of prognostic value of uPA, uPAR and PAI-1, their relation to tumor differentiation and metastatic potential [12–14], however, no consensus was yet achieved.

функционально важной для участия системы активации плазминогена в инвазии опухоли [11]. Инвазивная активность uPA-положительных опухолей пищевода подтверждена также и в клинических исследованиях [13]. Содержание tPA в плоскоклеточном РПШ, по-видимому, снижено по сравнению с гистологически неизменной слизистой [9]. В литературе последних лет активно обсуждаются вопросы о прогностическом значении уровней uPA, его рецептора uPAR и PAI-1, их связи с дифференцировкой, способностью опухоли к метастазированию [12–14], однако единого мнения по этому вопросу пока нет.

В связи с вышесказанным целью настоящего исследования являлось определение концентрации некоторых компонентов системы активации плазминогена в опухолях пищевода, а также оценка связи этих показателей с основными клинико-морфологическими характеристиками РПШ.

Материал и методы. В исследование включены 44 больных РПШ (38 мужчин и 6 женщин) в возрасте от 43 до 75 лет (59.6 ± 1.1 года; медиана — 61 год), лечившихся в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 2000–2002 гг. У всех больных был диагностирован РПШ и выполнены различные виды оперативного вмешательства. В соответствии с клинической классификацией РПШ [3] I стадия заболевания выявлена у 1 обследованного больного, IIa стадия — у 6, IIb стадия — у 7, III стадия — у 21, IV стадия — у 9 больных. Клинический диагноз всех пациентов подтвержден данными гистологического исследования опухоли.

Для исследования брали участки опухоли весом 200–500 мг, полученные во время операции. У всех больных также исследовалась гистологически неизменная слизистая пищевода. Материал из операционной доставляли на льду в лабораторию и хранили при -70°C до начала исследования.

Концентрацию uPA, PAI-1 и tPA определяли в цитозолях, 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 NaH_2PO_4 , pH 7.4), содержащим 0.1% twin-20 и 1% бычий сывороточный альбумин. Определение проводилось с помощью стандартных наборов реактивов для иммуноферментного анализа, разработанных в Католическом Университете г. Наймеген (Нидерланды), как описано ранее [2, 8]. Измерения проводили на автоматическом универсальном ридере для микропланшет ELx800 фирмы «BioTek Instruments, Inc.» (США) при 490/630 нм. Обработку результатов измерений проводили по формуле $Y = a + bX + cX^2$, где X — концентрация анализируемого белка в нг/мл, Y — оптическая плотность при 492 нм. Концентрации анализируемых компонентов системы активации плазминогена выражали в нг/мг цитозольного белка. Белок определяли по методу Лоури.

При сравнении показателей использовали t-критерий Стьюдента, корреляционный тест Пирсона (r), тест корреляции рангов Спирмена (R). Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программного пакета Statistica (версия 6, StatSoft, Inc., США, 2001).

Результаты и обсуждение. Практически у всех больных в опухолевой ткани пищевода и окружающей гомологичной ткани были обнаружены uPA и tPA. Измеримые количества PAI-1 найдены у 43 (98%) больных в опухолевой ткани и только у 39 (89%) больных в нормальной слизистой пищевода. Средние концентрации uPA и PAI-1 в ткани РПШ были достоверно выше, чем в неизменной ткани (табл. 1, с. 22; $p < 0.001$). Концентрация tPA, напротив, была выше в гистологически неизменной слизистой пищевода, чем в опухолевой ткани (см. табл. 1; $p < 0.001$).

Наблюдалась прямая достоверная корреляция между уровнями uPA в опухолевой ткани и гистологически неизменной слизистой пищевода ($r = 0.54$; $p < 0.001$). Концентрации tPA также коррелировали в опухолевой и гистологически неизменной ткани ($r = 0.32$; $p < 0.05$). В опухолевой ткани и нормальной слизистой обнаружены достоверные прямые корреляции между уровнями PAI-1 и uPA (соответственно

The purpose of this study was to measure concentrations of some components of the plasminogen activation system in esophageal tumors and to evaluate relationship of these parameters with basic clinical and morphological characteristics of EC.

Materials and Methods. The study was performed in 44 patients with EC (38 males and 6 females) aged 43 to 75 years (59.6 ± 1.1 years; median 61 years) who were managed at the N.N. Blokhin CRC RAMS during 2000–2002. All the patients had the diagnosis of EC and underwent various surgical interventions. According to the EC clinical classification [3] stage I disease was detected in 1, stage IIa in 6, stage IIb in 7, stage III in 21, stage IV in 9 patients. The diagnosis was confirmed histologically in all the cases.

Operative tumor specimens 200–500 mg were taken for the study. Specimens of histologically intact mucosa were also analyzed in all the cases. Surgical specimens were transferred on ice from the operating room to the laboratory and stored at 70°C till analysis.

Concentrations of uPA, PAI-1 and tPA were measured by standard procedure for steroid hormone receptor study [2] in cytosols diluted 10-fold with K, Na-phosphate buffer (14 mM NaCl, 2.7 mM KCl, 1.5 mM KH_2PO_4 , 8.1 mM NaH_2PO_4 , pH 7.4) with 0.1% twin-20 and 1% bovine serum albumin. The measurement was made using standard reagent kits for enzyme immunoassay developed at the Catholic University of Nijmegen (Netherlands) as described elsewhere [2, 8]. The tests were carried out using an automated universal reader for ELx800 microplates supplied by BioTek Instruments, Inc. (USA), at 490/630 nm. Results were calculated by formula: $Y = a + bX + cX^2$, where X was the concentration in ng/ml of protein tested and Y was optical density at 492 nm. Concentration of the plasminogen activation system components under study was expressed in ng/ml cytosol protein. Protein content was measured by Lowry technique.

Analysis of difference was performed by Student's t-test, Pearson correlation test (r), Spearman's rank correlation test (R). Statistical processing of data was performed using the Statistica software (version 6, StatSoft, Inc., USA, 2001).

Results and Discussion. Practically all the patients had detectable uPA and tPA levels in esophageal tumor and surrounding homologous tissue. Measurable tumor PAI-1 contents were found in 43 (98%) patients while only 39 (89%) patients had PAI-1 in normal mucosa. Mean uPA and PAI-1 concentrations in EC were higher than in intact tissue (table 1; $p < 0.001$). In contrast, tPA concentration was higher in intact mucosa than in tumor tissue (see table 1; $p < 0.001$).

There was a significant direct correlation between uPA concentrations in the tumor and intact mucosa ($r = 0.54$; $p < 0.001$). Tumor and normal mucosal tPA concentrations were also correlated ($r = 0.32$; $p < 0.05$). There were significant direct correlations between PAI-1 and uPA concentrations in tumor tissue and normal mucosa ($r = 0.59$; $r = 0.54$; $p < 0.001$, respectively). Similarly, tPA content in intact mucosa was correlated with uPA level in EC ($r = 0.35$; $p < 0.05$).

The conclusion may therefore be made that there is a certain relationship between components of plasminogen activation system in tumor tissue and intact esophageal mucosa in patients with EC. In the tumor the PAI-1 does not lose its regulatory potential characteristic of normal tissue: PAI-1 levels were related with uPA concentrations. The established correlation between tPA level in histologically intact tissue and uPA in EC tissue is indicative of a paracrine response of the histologically intact tissue to protease overexpression in the tumor. These correlations suggest that urokinase plasminogen activation is enhanced in tumor tissue while enzymatic interrelationship in the tumor remains unchanged.

There was no significant relationship between the parameters studied and EC patients' age or tumor differentiation (table 2).

As known, disease clinical stage is the most significant prognostic factor in ES. Unfortunately, we failed to collect repre-

Таблица 1

Table 1

Содержание активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов, ингибитора PAI-1 в цитосолях опухолей и гистологически неизмененной слизистой пищевода больных раком пищевода
Levels of urokinase and tissue plasminogen activators, PAI-1 in cytosols from tumors and intact esophageal mucosa of patients with esophageal cancer

Исследованная ткань	Концентрация $M \pm m$ (медиана), разброс		
	uPA (нг/мг белка)	tPA (нг/мг белка)	PAI-1 (нг/мг белка)
Рак пищевода Esophageal cancer	$1,29 \pm 0,19^*$ (0,87), 0,17—5,00	$0,40 \pm 0,03^*$ (0,39), 0,00—1,05	$3,78 \pm 0,51^*$ (3,12), 0,00—14,23
Гистологически неизмененная слизистая пищевода Histologically intact esophageal mucosa	$0,30 \pm 0,05$ (0,25), 0,00—2,20	$0,57 \pm 0,05$ (0,52), 0,12—1,76	$0,80 \pm 0,14$ (0,36), 0,00—3,26
Tissue	uPA (ng/mg protein)	tPA (ng/mg protein)	PAI-1 (ng/mg protein)
	Concentration Mean $\pm$ S.D. (median), range		

Примечание. * $p < 0,001$ по сравнению с неизменной слизистой оболочкой пищевода.

Note. * $p < 0,001$ as compared with intact esophageal mucosa.

$r = 0,59$; $r = 0,54$; $p < 0,001$). Также выявлена корреляционная взаимосвязь концентрации tPA в гистологически неизменной ткани и uPA в РПШ ($r = 0,35$; $p < 0,05$).

Таким образом, можно отметить, что для РПШ характерна взаимосвязь концентраций компонентов системы активации плазминогена в гистологически неизменной ткани и опухолевой. В опухолевой ткани PAI-1 не утрачивает свои регулирующие свойства, характерные для нормальной ткани: его уровень взаимосвязан с уровнем uPA. Полученная корреляция концентрации tPA в гистологически неизменной ткани и uPA в РПШ указывает на возможный паракринный ответ гистологически неизменной ткани на гиперэкспрессию протеаз в опухоли. По-видимому, полученные корреляции свидетельствуют о том, что в опухолевой ткани происходит усиление активации плазминогена по урокиназному типу, тогда как в целом ферментные взаимосвязи в опухоли не нарушены.

Не обнаружено достоверных корреляций исследованных показателей с возрастом больных РПШ, а также достоверных взаимосвязей уровня компонентов системы активации плазминогена со степенью дифференцировки опухоли (табл. 2).

Известно, что клиническая стадия является наиболее значимым прогностическим фактором при РПШ. К сожалению, пока не набран репрезентативный материал по всем стадиям заболевания, поэтому больных I и IIa стадии мы объединили в одну группу (7 больных). Другие группы составили, соответственно: 7 больных — IIb стадия, 21 больной — III стадия и 9 больных — IV стадия. Данные о содержании компонентов системы активации плазминогена в цитосолях РПШ и гистологически неизмененной слизистой в зависимости от клинической стадии заболевания представлены в табл. 3.

Не обнаружено достоверных отличий уровней компонентов системы активации плазминогена между группами больных I—IIa, IIb и III стадий. В опухолевой ткани группы больных IV стадии уровень uPA был достоверно выше, чем у больных I—IIa и III стадии (соответственно в 2,9 раза, $p < 0,05$ и в 2,3 раза, $p < 0,01$). Уровни других исследованных

sentative material for all disease stages, and the patients with stages I and IIa were therefore united into a common group (7 cases). Other groups were composed of 7 cases with stage IIb, 21 cases with stage III and 9 cases with stage IV. Table 3 summarizes data about concentrations of plasminogen activation system components in cytosols from EC and intact esophageal mucosa with respect to disease stage.

There were no significant differences in concentrations of plasminogen activation system components between patients with stage I-IIa, IIb and III. Tumor uPA levels in stage IV were significantly higher than in stage I-IIa and III (by 2.9-fold, $p < 0,05$ and 2.3-fold, $p < 0,01$, respectively). Tumor and intact mucosal levels of other parameters demonstrated no significant differences with respect to disease stage.

In patients with stage I-IIa EC there were no differences between concentrations of all parameters in tumor versus normal tissue. In patients with stage IIb tPA level in intact esophageal mucosa was significantly higher than in EC ($p < 0,05$), while concentrations of other parameters (uPA and PAI-1) were similar in the tumor and intact mucosa. In stage III EC tumor uPA and PAI-1 were significantly elevated as compared to intact esophageal mucosa (the respective differences were 3.7-fold for uPA, 4.8-fold for PAI-1; $p < 0,05$). On the other hand, the increasing trend found for tPA in intact tissue of stage IIb patients (1.2-fold increase as compared with tumor level) was more marked in stage III: mean concentration of this parameter in intact esophageal mucosa was 1.5-fold as great as in the tumor ($p < 0,05$). Patients having stage IV EC presented with the highest tumor uPA and PAI-1 levels: the concentrations were 11.1-fold (uPA) and 5.6-fold (PAI-1) higher than in intact esophageal tissue ($p < 0,01$ for both).

Thus, there is a considerable rise in urokinase plasminogen activator concentration in tumor tissue at late EC stages. In parallel, tissue plasminogen activator level also demonstrates an increasing trend in intact esophageal mucosa of EC patients beginning from stage IIb which may be due to activation of antitumor defense mechanisms in histologically intact esophageal mucosa.

Таблица 2

Table 2

Концентрации tPA, uPA, PAI-1 в цитосолях опухолей больных раком пищевода в зависимости от гистопатологической градации опухоли

Tumor tPA, uPA and PAI-1 levels in esophageal cancer patients with respect to tumor histopathological grade

Степень дифференцировки (G)	Концентрация $M \pm m$ (медиана), разброс		
	uPA (нг/мг белка)	tPA (нг/мг белка)	PAI-1 (нг/мг белка)
1 — высокая ($v = 5$) 1, well differentiated carcinoma ($n=5$)	$0,82 \pm 0,57$ (0,26), 0,21—3,11	$0,43 \pm 0,03$ (0,46), 0,33—0,48	$3,27 \pm 2,74$ (0,45), 0,09—14,23
2 — умеренная ($n = 16$) 2, moderately differentiated carcinoma ($n=16$)	$1,49 \pm 0,37$ (0,84), 0,22—5,00	$0,38 \pm 0,03$ (0,43) 0,05—0,54	$4,19 \pm 0,75$ (3,50), 0,00—9,02
3 — низкая / недифференцированный рак ($n = 23$) 3, poorly differentiated/undifferentiated carcinoma ($n=23$)	$1,29 \pm 0,23$ (1,05), 0,20—4,24	$0,37 \pm 0,04$ (0,35) 0,00—0,97	$3,52 \pm 0,64$ (3,12), 0,05—10,65
Degree of differentiation (G)	uPA (ng/mg protein)	tPA (ng/mg protein)	PAI-1 (ng/mg protein)
Concentration Mean+S.D. (median), range			

Примечание. Здесь и в табл. 3: n — число больных в группе.

Note. Here and in table 3: n is the number of patients in the respective group.

Таблица 3

Table 3

Содержание активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов и ингибитора PAI-1 в цитосолях опухолей и неизменной слизистой оболочки больных раком пищевода в зависимости от стадии заболевания

Levels of urokinase and tissue plasminogen activators, PAI-1 in cytosols from tumors and intact esophageal mucosa of esophageal cancer patients with respect to disease stage

Исследованная ткань	Стадия	Концентрация $M \pm m$ (медиана), разброс		
		uPA (нг/мг белка)	tPA (нг/мг белка)	PAI-1 (нг/мг белка)
Опухоль Tumor	I—IIa ($n = 7$)	$0,85 \pm 0,35^{**}$ (0,53), 0,21—2,83	$0,37 \pm 0,05$ (0,36), 0,20—0,55	$2,70 \pm 0,90$ (3,03), 0,25—7,15
	IIb ($n = 7$)	$0,87 \pm 0,37$ (0,51), 0,21—2,92	$0,31 \pm 0,09$ (0,32), 0,00—0,60	$2,81 \pm 1,30$ (1,87), 0,00—10,25
	III ($n = 21$)	$1,08 \pm 0,20^{*}$ (0,90), 0,16—3,11	$0,43 \pm 0,03$ (0,42), 0,28—0,97	$3,60 \pm 0,84$ (3,12), 0,05—14,23
	IV ($n = 9$)	$2,45 \pm 0,59$ (2,54), 0,26—5,00	$0,36 \pm 0,05$ (0,38), 0,05—0,52	$5,23 \pm 0,90$ (5,73), 1,39—9,02
Гистологически неизменная слизистая пищевода Histologically intact esophageal mucosa	I—IIa ($n = 7$)	$0,52 \pm 0,29$ (0,17), 0,08—2,20	$0,53 \pm 0,08$ (0,61), 0,19—0,76	$1,00 \pm 0,57$ (0,24), 0,00—3,26
	IIb ($n = 7$)	$0,22 \pm 0,05$ (0,21), 0,01—0,38	$0,38 \pm 0,07$ (0,41), 0,12—0,63	$0,60 \pm 0,35$ (0,28), 0,00—2,63
	III ($n = 21$)	$0,28 \pm 0,02$ (0,27), 0,07—0,47	$0,63 \pm 0,08$ (0,52), 0,29—1,76	$0,75 \pm 0,17$ (0,45), 0,00—2,40
	IV ($n = 9$)	$0,22 \pm 0,05$ (0,21), 0,00—0,48	$0,58 \pm 0,10$ (0,56), 0,23—1,16	$0,93 \pm 0,33$ (0,45), 0,10—2,86
Tissue	Stage	uPA (ng/mg protein)	tPA (ng/mg protein)	AI-1 (ng/mg protein)
Concentration Mean+S.D. (median), range				

Примечание. * $p < 0,01$ по сравнению с опухолью IV стадии; ** $p < 0,05$ по сравнению с опухолью IV стадии.

Note. *, $p < 0.01$ as compared with stage IV tumors; **, $p < 0.05$ as compared with stage IV tumors.

показателей в опухолевой и гистологически неизменной ткани достоверно не отличались между группами больных различных стадий РПШ.

При сравнении содержания компонентов системы активации плазминогена у группы больных I—IIa стадии

There was also a significant correlation between tumor PAI-1 and uPA levels and tumor size ($r = 0.30$ and $R = 0.30$, respectively; $p < 0.05$) which confirmed the importance of these components of plasminogen activation system for EC local advance.

заболевания в опухолевой ткани с уровнем в неизменной слизистой пищевода не выявлено достоверных отличий концентрации всех исследуемых показателей. В группе больных IIb стадии нами обнаружено достоверное увеличение содержания tPA в неизменной слизистой по сравнению с опухолевой тканью пищевода ($p < 0,05$).

Другие исследованные показатели (uPA и PAI-1) у больных IIb стадии в РПШ, так же как и в первой группе, достоверно не отличались от нормальной слизистой. Нами выявлено достоверное увеличение уровня uPA и PAI-1 в опухолевой ткани больных III стадии по сравнению с уровнем в неизменной ткани пищевода (соответственно uPA — в 3,7 раза, PAI-1 — в 4,8 раза; $p < 0,05$). С другой стороны, тенденция к увеличению уровня tPA, появившаяся в неизменной слизистой пищевода больных IIb стадии (в 1,2 раза по сравнению с опухолевой тканью), у больных III стадии возрастает средняя концентрация этого показателя в гистологически неизменной слизистой пищевода в 1,5 раза выше, чем в опухолевой ткани ($p < 0,05$). В группе больных IV стадии обнаружены самые высокие средние уровни uPA и PAI-1 в опухолевой ткани: увеличение концентрации этих белков по сравнению с неизменной тканью пищевода составило, соответственно, uPA — в 11,1 раза и PAI-1 — в 5,6 раза (в обоих случаях $p < 0,01$).

Таким образом, на поздних стадиях РПШ значительно возрастает активация плазминогена по урокиназному типу в опухолевой ткани. При этом можно отметить также тенденцию к увеличению уровня активатора тканевого типа в неизменной слизистой больных РПШ, начиная со IIb стадии, что, по-видимому, связано с активизацией противоопухолевых защитных механизмов в гистологически неизменной ткани пищевода.

Кроме того, мы обнаружили достоверную прямую корреляцию между уровнем PAI-1 и uPA в опухолевой ткани и размером опухоли (соответственно $r = 0,30$ и $R = 0,30$; $p < 0,05$), что, по-видимому, подтверждает важную роль этих компонентов системы активации плазминогена в местном распространении РПШ.

Таким образом, нам удалось продемонстрировать, что при РПШ происходят достоверные изменения экспрессии некоторых компонентов системы активации плазминогена, наблюдавшиеся нами ранее при различных злокачественных новообразованиях [1]. В опухолевой ткани пищевода мы обнаружили повышенную активацию плазминогена по урокиназному типу с параллельным усилением экспрессии PAI-1, защищающего опухолевую ткань от действия uPA. Напротив, активатор тканевого типа был повышен в гистологически неизменной слизистой пищевода, что, по-видимому, связано с защитными противоопухолевыми процессами в окружающих опухоль тканях. Нами выявлено, что описанные выше изменения наиболее заметны на поздних стадиях заболевания. С другой стороны, не обнаружено значимых взаимосвязей уровня исследованных показателей с гистопатологической градацией опухоли, а также с возрастом больных. Выявленные закономерности могут быть использованы для разработки новых противоопухолевых препаратов, направленных на ингибирование активации плазминогена по урокиназному типу.

We demonstrated that EC is characterized by serious changes in expression of some components of plasminogen activation system similar to those described previously in other cancer types [1]. EC tissue showed increased urokinase plasminogen activation in parallel with a rise in expression of PAI-1 that defends tumor tissue from the uPA effect. In contrast, tissue activator was overexpressed in intact esophageal mucosa which might be related to protective antitumor processes in tumor-surrounding tissues. These changes were more marked in later EC stages. On the other hand, we failed to find significant relationship between levels of the parameters in question and tumor histopathological grade or patient age. The established relationships may be useful in development of new antitumor drugs based on inhibition of urokinase plasminogen activation.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Герштейн Е. С., Кушлинский Н. Е. // Бюл. exper. биол. — 2001. — Т. 131, № 1. — С. 81–87.
2. Герштейн Е. С., Мамедов У. Р., Костылева О. И., Кушлинский Н. Е. // Клин. лаб. диагн. — 2000. — № 3. — С. 16–21.
3. Классификация злокачественных опухолей по системе TNM: Методические рекомендации. — М., 1997.
4. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001.
5. Andreasen P. A., Georg B., Lund L. R. et al. // Mol. Cell. Endocrinol. — 1990. — Vol. 68. — P. 1–19.
6. Bell W. R. // Semin. Thromb. Hemost. — 1996. — Vol. 22. — P. 459–478.
7. Del Rosso M., Fibbi G., Pucci M. et al. // Clin. Exp. Metastasis. — 2002. — Vol. 19. — P. 193–207.
8. Grebenschikov N., Geurts-Moespot A., De Witte H. et al. // Int. J. Biol. Markers. — 1997. — Vol. 12. — P. 6–14.
9. Hewin D. F., Savage P. B., Alderson D., Vipond M. N. // Br. J. Surg. — 1996. — Vol. 83. — P. 1152–1155.
10. Mignatti P., Rifkin D. B. // Physiol. Rev. — 1993. — Vol. 73. — P. 161–195.
11. Morrissey D., O'Connell J., Lynch D. et al. // Clin. Exp. Metastasis. — 1999. — Vol. 17. — P. 77–85.
12. Nekarda H., Schlegel P., Schmitt M. et al. // Clin. Cancer Res. — 1998. — Vol. 4. — P. 1755–1763.
13. Shiomi H., Eguchi Y., Tani T. et al. // Am. J. Pathol. — 2000. — Vol. 156. — P. 567–575.
14. Tang W. H., Fries H., Kekis P. B. et al. // Anticancer Res. — 2001. — Vol. 21. — P. 2249–2258.