

УДК 618.19+618.14]-006-091.8:612.115.12

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕВОЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ОПУХОЛЯХ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ**Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Черярина Н.Д.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Исследованы образцы тканей: солитарных злокачественных опухолей молочной железы (n=24) и эндометрия (n=21), доброкачественных опухолей: фиброзно-кистозной мастопатии (n=15) и миомы матки (n=14), а также при синхронно развивающемся раке молочной железы и миомы матки (n=12). Определена активность плазмينا (П), ингибитора плазминогена урокиназного типа (uPA), тканевого типа (tPA) методом ИФА и активность плазминогена (ПГ) спектрофотометрическим методом. Во всех исследуемых тканях обнаружено различное по интенсивности образование П при отличающемся уровне tPA и uPA. Ткань миомы матки при самостоятельном варианте выделяется повышенным, но уравновешенным синтезом П и ПГ и неизменной активностью tPA и uPA, а ткань ФКБ – неизменным уровнем tPA.

Ключевые слова: доброкачественные и злокачественные опухоли молочной железы и матки, тканевая фибринолитическая система

CONDITION OF TISSUE FIBRINOLYTIC SYSTEM IN CASE OF TUMORS OF WOMEN'S REPRODUCTIVE SYSTEM**Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Cheryarina N.D.***FSBI «Rostov scientific and research institute for oncology» of the Ministry of Health of Russia», Rostov-na-Dony, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Samples of the following tissues have been studied: solitary malignant tumors of mammary gland (n=24) and endometrium (n=21), benign tumors – fibrocystic mastopathy (n=15), hysteromyoma (n=14), as well as synchronously developing mammary gland cancer and hysteromyoma (n=12). The activity of plasmin (P), urokinase type plasminogen inhibitor (uPA) and tissue type one (tPA) has been determined by method of IFA; the activity of plasminogen (PG) has been determined by spectrophotometric method. In all tissues under study, generation of P of varied intensity has been found with differing levels of tPA and uPA. The tissue of hysteromyoma under independent case is distinguished by the high yet leveled synthesis of P and PG and the unchanged activity of tPA and uPA, while the tissue of fibrocystic disease – by the unchanged level of tPA.

Keywords: benign and malignant tumors of mammary glands and uterus, tissue fibrinolytic system

В настоящее время компоненты тканевой фибринолитической системы рассматриваются как важнейшие агенты, способные обеспечить прогрессивный рост опухоли, миграцию клеток и образование новых сосудов [3].

Несколько клинических исследований свидетельствуют о том, что высокий уровень активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA) и его рецептора (u-PAR) в опухолевой ткани связан с плохим прогнозом и высокой частотой рецидивов у всех женщин с РМЖ и РЭ, а особенно у тех, кто находится в периоде постменопаузы [10]. В некоторых экспериментах, проведенных на различных линиях клеток, было замечено, что u-PA обладает митогенной активностью [8].

Поскольку молочная железа и матка являются гормонозависимыми органами, считается, что различные половые гормоны могут влиять на риск возникновения в них злокачественных новообразований, воздействуя на метаболические системы, участвующие в канцерогенезе. Так, было показано, что прогестерон значительно снижает экс-

прессию гена u-PA в клетках аденокарциномы молочной железы MDA-MB-231, имеющих рецепторы к нему, и ингибирует рост опухоли *in vivo* [7]. Относительно действия эстрогена на продукцию u-PA нет однозначных данных. A.S. Levenson и соавторы [6] показали, что эстрадиол пропорционально своей концентрации снижает уровень мРНК u-PA, t-PA и их ингибитора (PAI-1), а также их секрецию в клетках линии MDA-MB-231, имеющих на своей поверхности эстрогеновые рецепторы. J. Fujimoto и соавторы [5] обнаружили, что эстрадиол и прогестерон способны индуцировать экспрессию PAI-1 и его мРНК клетками карциномы эндометрия линии Ishikawa. Однако в ряде экспериментов, проведенных на клетках эндометрия [2] и молочной железы [4], было продемонстрировано, что эстрадиол увеличивал продукцию u-PA. Прием эстрадиола здоровыми женщинами в постменопаузе увеличивал синтез t-PA эндотелиоцитами и его концентрацию в крови, а прогестерон, наоборот, подавлял его продукцию [9].

Целью настоящего исследования изучение компонентов фибринолитической

системы в ткани доброкачественных и злокачественных опухолей матки и молочной железы при самостоятельных и сочетанных процессах.

Материалы и методы исследования

Были исследованы образцы тканей солитарных злокачественных опухолей молочной железы (РМЖ, n=24) и эндометрия (РТМ, n=21), доброкачественных опухолей – узловой формы фиброзно-кистозной мастопатии (ФКБ, n=15) и миомы матки (n=14), а также при синхронно развивающемся раке молочной железы и миомы матки (n=12, полученные при оперативном лечении больных). В качестве контрольных образцов использовали ткань молочной железы (n=16), полученную во время операций по поводу редукции молочных желез и незатронутую опухолевым процессом ткань эндометрия, полученную при оперативном лечении больных миомой матки (n=14).

В 10% цитозольных фракциях, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА определяли активность плазмина (П), содержание и активность ингибитора плазминогена урокиназного типа (uPA a/g и акт), ингибитора плазминогена тканевого типа (tPA a/g и акт) методом твердофазного иммуноферментного анализа (Technoclone, США) и активность плазминогена (ПГ) спектрофотометрическим методом (ACTICHROME PLG, США).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P<0,05 принимали как значимый.

Результаты исследования и их обсуждение

Во всех исследованных образцах опухолей были обнаружены uPA и tPA (табл.). В злокачественных опухолях молочной железы при солитарном варианте ее роста общая концентрация uPA оказалась в 6,5 раза выше, чем в неизменной ткани молочной железы, а активность uPA в опухоли превышала его концентрацию в неизменной ткани в 4,5 раза. Концентрации tPA в опухолях 75% больных превышала значения в гистологически неизменных тканях в 2,1 раза, а активность tPA в опухолях 87,5% больных была выше, чем в интактной ткани в 1,5 раза. В ткани доброкачественной опухоли при узловой форме ФКБ концентрации общего tPA и его активность не имели достоверных отличий от показателей в ткани интактной молочной железы. Вместе с тем, уровень и активность uPA в этих образцах была повышенной в среднем в 2,2 раза. В исследовании Е.С. Герштейн [1] uPA обнаруживается во всех образцах рака молочной железы, а tPA – в опухолях 75% больных, при этом концентрация uPA в опухолях в 3,9 раза выше, а tPA достоверно не отличается от показателей в неизменной ткани молочной

железы. Наши результаты в целом согласуются с данными литературы, но и имеют отличительные черты. Описанной автором зависимость изменений активаторов плазминогена была нами выявлена только в ткани опухоли при узловой форме ФКБ.

При сочетании рака молочной железы и миомы матки в ткани рака молочной железы уровень общего uPA превышал нормативные показатели в 10,6 раза, а его активность – в 5,5 раза. Концентрации общего tPA в 75% образцов была выше значений в интактной ткани молочной железы в 3,8 раза, а активность tPA – 2,7 раза. В ткани миомы матки при сочетанной патологии уровень общего uPA и его активность достоверно не отличались от значений в интактном миометрии, а уровень общего tPA и его активность превышали нормативные показатели в 1,8 раза и 1,5 раза соответственно. При этом в ткани миомы при самостоятельном варианте роста уровни и активности uPA и tPA не имели достоверных отличий от значений в интактной ткани.

Полученные результаты указывали на то, что в ткани рака молочной железы при обоих вариантах, а также в ткани рака эндометрия и миомы матки при сочетанной патологии равновесие в системе плазминоген-плазмин было сдвинуто вправо, т.е. протекал процесс активного образования плазмина из плазминогена. Известно, что наиболее адекватные сведения о функционировании каскадов ферментов, участвующих в основных морфо-функциональных процессах организма, дают не абсолютные величины их активности, а их соотношение. Коэффициент соотношения плазминоген/плазмин (ПГ/П) оказался сниженным в тканях рака молочной железы при самостоятельном процессе и сочетании с миомой матки в 2,7 раза и 3,3 раза соответственно, а также в ткани рака эндометрия – в 2,7 раза. Это подтвердило предположение об активном образовании плазмина, протекающем в указанных образцах, очевидно, на фоне деградации ингибиторов плазмина.

Но особый интерес и в этом случае привлекла ткань миомы матки при различных вариантах развития процесса. Так, в ткани миомы при самостоятельной опухоли значения коэффициента ПГ/П не имели достоверных отличий от показателя в интактной ткани миометрия, несмотря на повышенную абсолютную активность плазминогена и плазмина – в среднем 1,8 раза выше нормативных значений. Такая ситуация свидетельствует о повышенном, но уравновешенном синтезе

компонентов тканевой фибринолитической системы, не приводящем к избыточному образованию плазмина, что в свою очередь влечет расщепление базальной мембраны и активацию факторов роста эндотелия сосудов, эпидермальных факторов роста и других маркеров пролиферативной активности ткани. В ткани миомы при самостоятельном варианте роста не были активированы акти-

ваторы плазминогена. Вместе с тем в ткани миомы матки при ее сочетании со злокачественной опухолью молочной железы величина коэффициента ПГ/П была снижена как относительно нормативных показателей, так и относительно ткани миомы при самостоятельном варианте роста в среднем в 3,2 раза и достоверно не отличалась от значений в ткани рака эндометрия.

Содержание компонентов фибринолитической системы в тканях опухолей матки и молочной железы

Показатель	Интактная ткань молочной железы	Интактная ткань миометрия	Интактная ткань эндометрия	Самостоятельные опухоли молочной железы	Самостоятельные опухоли тела матки	Полинеоплазия (рак молочной железы+миома матки)			
						РМЖ	ФКБ	РТМ	миома матки
u-PA (акт) Ед./г тк	0,22±0,02	0,9±0,05	0,7±0,05	1,0±0,11	0,5±0,031,2	1,1±0,11	0,9±0,072	1,2±0,081	0,8±0,06
u-PA (a\г) нг/г тк	1,9±0,15	6,4±0,37	7,7±0,48	12,4±1,11	4,2±0,351,2	27,0±2,31	7,0±0,522	20,1±1,61,3	5,2±0,421,3
t-PA(акт) Ед./г тк	7,4±0,52	23,2±1,9	22,4±2,0	11,4±0,81	8,4±0,62	52,8±3,61	23,7±2,22	20,2±1,51,3	32,4±2,81,3
t-PA(a\г) нг/г тк	16,0±1,3	69,1±5,7	96,9±4,9	33,1±2,61	16,6±1,52	142,7±13,81	67,6±4,22	61,1±5,11,3	122,8±10,51,3
Плазминоген, мМ/г тк	1,7±0,2	1,3±0,1	1,5±0,08	2,9±0,31	2,1±0,21,2	2,0±0,151	2,3±0,21	2,1±0,171,3	2,2±0,31
Плазмин мкМ/г тк	8,1±0,7	5,1±0,3	7,0±0,4	36,8±2,71	4,8±0,51,2	25,5±1,61	9,0±0,731,2	33,0±2,91	33,1±2,31
коэффициент ПГ/П	209,9±31,4	254,9±18,9	214,3±14,2	78,8±6,41	437,5±39,31,2	78,4±5,21	255,5±21,72	63,6±4,91,3	68,8±5,21,3

Примечание. 1 – достоверно по отношению к соответствующей интактной ткани; 2 – достоверно по отношению к ткани злокачественной опухоли; 3 – достоверно по отношению к ткани соответствующей солидарной опухоли. В ткани рака эндометрия уровень и активность tPA – в 1,5 раза и 2,4 раза соответственно, уровень и активность uPA – в 1,5 раза и 2,4 раза соответственно.

Таким образом, компоненты тканевой фибринолитической системы можно рассматривать как надежные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на этапах ее роста, а, возможно, и гибели.

Список литературы

1. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2001. – Т.131, № 1. – С. 81.
2. Casslén B., Andersson A., Nilsson I.M. Hormonal regulation of the release of plasminogen activators and of a specific activator inhibitor from endometrial tissue in culture // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. – 1986. – Vol.182, № 4. – P.419-424.
3. Dang K., Behrendt N., Høyer-Hansen G. Plasminogen activation and cancer // Thromb. Haemost. – 2005. – Vol. 93, № 4. – P. 676- 681.
4. Dickerman H.W., Martinez H.L., Seeger J.I. Estrogen regulation of human breast cancer cell line MCF-7 tissue plasminogen activator // Endocrinology. – 1989. – Vol. 125, № 1. – P. 492-500.

5. Fujimoto J., Hori M., Ichigo S. Sex steroids regulate the expression of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) and its mRNA in uterine endometrial cancer cell line Ishikawa // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 1996. – Vol. 59, № 1. – P. 1-8.
6. Levenson A.S., Kwaan H.C., Svoboda K.M. Oestradiol regulation of the components of the plasminogen-plasmin system in MDA-MB-231 human breast cancer cells stably expressing the oestrogen receptor // Br. J. Cancer. – 1998. – Vol. 78, № 1. – P. 88-95.
7. Lin V.C., Eng A.S., Hen N.E. Effect of progesterone on the invasive properties and tumor growth of progesterone receptor-transfected breast cancer cells MDA-MB-231 // Clin. Cancer Res. – 2001. – Vol. 7, № 9. – P. 2880- 2886.
8. McMahon B., Kwaan H.C. The plasminogen activator system and cancer // Pathophysiol. Haemost. Thromb. – 2008. – Vol. 34. – P. 184- 194.
9. Pretorius M., van Guilder G., Guzman R. 17β-Estradiol increases basal but not bradykinin-stimulated release of active t-PA in young postmenopausal women // Hypertension. – 2008. – Vol. 51, № 4. – P. 1190–1196.
10. Steiner E., Pollow K., Hasenclever D. Role of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) for prognosis in endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 2008. – Vol. 108, № 3. – P. 569- 576.