

УДК 618.11-006-092:612.015-074

## ПОКАЗАТЕЛИ ТКАНЕВОЙ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ЯИЧНИКОВ

**Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Комарова Е.Ф., Черярина Н.Д.,  
Козлова Л.С., Исакова Ф.С.**

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,  
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

В образцах ткани злокачественных опухолей при двустороннем и одностороннем раке яичников (цистаденокарциномы III стадии, 35 больных), контралатеральных непораженных (20 больных) и яичников, удаленных во время операции по поводу миомы матки (условно интактные, 18 пациенток) изучали активность плазминогена и плазима методом ИФА и спектрофотометрическим. Показано, что ткань злокачественной опухоли яичников характеризуется нарушениями в системе плазминоген-плазмин: снижением уровня плазминогена в силу повышенного образования плазима. При этом контралатеральный яичник, не имеющий морфологических признаков злокачественного перерождения, имеет такие же нарушения в системе плазминоген-плазмин, как и ткань пораженного злокачественной опухолью яичника. Следует отметить факт более значимого повышения активности плазима при правостороннем и двустороннем злокачественном процессе именно в правом яичнике, который требует дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** плазмин, плазминоген, злокачественные опухоли яичников

## INDICATORS OF TISSUE FIBRINOLYTIC SYSTEM UNDER MALIGNANT TRANSFORMATION OF OVARIES

**Frantsiyants E.M., Moisseyenko T.I., Komarova E.F., Cheryarina N.D.,  
Kozlova L.S., Isakova F.S.**

*FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,  
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

The activity of plasminogen and plasmin was studied in samples of malignant tumor tissue of bilateral and unilateral ovarian cancer (cystadenocarcinoma stage III, 35 patients) with contralateral ovary unaffected (20 patients), and of ovaries removed during the operation on hysteromyoma (conventionally intact, 18 patients) by the IFA and spectrophotometric methods. It has been demonstrated that malignant ovarian tumor tissue is characterized by disorders in plasminogen-plasmin system: the level of plasminogen is reduced due to increased formation of plasmin. Meanwhile, the contralateral ovary having no morphological signs of malignant transformation displays the same disorders in the plasminogen-plasmin system, as the tissue of the ovary affected by malignant tumor. Notably, it is in the right ovary that rise of activity of plasmin is more significant in cases of right-sided and bilateral malignant process, which quests for further study.

**Keywords:** plasmin, plasminogen, malignant tumors of ovaries

Интерес к изучению протеолитических ферментов при злокачественных новообразованиях не ослабевает на протяжении последних десятилетий. Обусловлено это все новыми научными доказательствами их разнопланового влияния на физиологические и патологические процессы в организме. Ферментативные протеолитические каскады принимают активное участие в череде событий, происходящих как в раннем эмбриогенезе, так и сопровождающих последующую жизнь человека. В последние годы повышенное внимание привлекает физиологический каскад плазминоген – плазмин, рассматриваемый длительный период как основная система регуляции фибринолиза. Вместе с тем доказано, что эта система вовлечена в регуляцию внеклеточного протеолиза, регулируя оборот компонентов внеклеточного матрикса [9, 10]. Плазмин, образованный из плазминогена с помощью урокиназы, расщепляет основные компоненты базальной мембраны, активирует латентные трансформирующие

факторы роста. Активаторы плазминогена играют ключевую роль в стимуляции образования ассоциированных с опухолью протеиназ [3]. Т.е. компоненты системы фибринолиза можно рассматривать как надежные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на различных этапах ее роста и гибели.

Надежды, связанные с большой информативной ценностью определения компонентов системы активации плазминогена в опухолях и крови онкологических больных, в значительной степени оправдались. Для рака молочной железы в настоящее время активность урокиназного активатора плазминогена является самым достоверным фактором прогноза, независимым от традиционных факторов для этой болезни. Высокие уровни активности урокиназного активатора плазминогена коррелировали с неблагоприятным прогнозом у больных раком желудка, раком прямой кишки, раком мочевого пузыря, яичников, простаты [8].

### Материалы и методы исследования

Были изучены образцы ткани: злокачественных опухолей яичников без лечения – цистаденокарциномы (35 больных III стадии), контралатеральных непораженных (20 больных) и морфологически неизменных яичников, удаленных во время операции по поводу миомы матки – условно интактные (18 пациенток). Во всех случаях была отдельно изучена ткань левого и правого яичников. Медиана возраста составила  $56,5 \pm 2,6$  лет. Все женщины находились в пери- и различных сроках менопаузы. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных на использование материала для научных исследований. В 10% цитозольных фракциях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, определяли: активность плазмينا (П) методом ИФА (Technoclone, США) и 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

Изучение в ткани условно интактных яичников уровня плазминогена и плазмينا показало, что между показателями в левом и правом яичниках женщин, находящихся в менопаузе, достоверных различий не отмечено, хотя имела место тенденция к увеличению значений как плазминогена, так и плазмينا в ткани левой гонады (табл. 1).

В ткани злокачественных опухолей яичников обнаружены серьезные нарушения в функционировании системы плазминоген-плазмин с выраженной зависимостью от латерализации. Эти нарушения выражались в изменении уровней плазминогена и плазмينا в ткани правого и левого яичников (табл. 1).

Таблица 1

Показатели фибринолитической системы в ткани яичников

Образцы ткани	Плазминоген, мкМ/г ткани		Плазмин, мкМ/г ткани	
	левый	правый	левый	правый
Интактные яичники	$5,2 \pm 0,3$	$4,3 \pm 0,3$	$2,0 \pm 0,15$	$1,6 \pm 0,2$
Злокачественные опухоли правого яичника	<b><math>1,8 \pm 0,1^1</math></b>	$1,9 \pm 0,2^1$	<b><math>5,2 \pm 0,4^1</math></b>	$18,5 \pm 1,2^1$
Злокачественные опухоли левого яичника	$0,25 \pm 0,01^1$	<b><math>0,25 \pm 0,01^1</math></b>	$10,8 \pm 1,9^1$	<b><math>7,5 \pm 0,8^1</math></b>
Злокачественные опухоли при двустороннем поражении яичников	$0,9 \pm 0,1^1$	$0,5 \pm 0,02^1$	$5,9 \pm 0,3^1$	$33,4 \pm 2,4^1$

Примечание: 1 – отличие от условно интактного яичника ( $p < 0,05$ ). Жирным шрифтом выделены показания в контралатеральном яичнике.

Так, при двустороннем раке яичников уровень плазминогена в обеих гонадах был снижен относительно ткани условно интактных яичников: в левом – в 5,8 раза, в правом – в 8,6 раза. Причем при двустороннем раке в ткани злокачественной опухоли, поражающей левый яичник, уровень плазминогена был в 1,8 раза больше, чем в ткани злокачественной опухоли правого. В отличие от этого при односторонних раках уровень плазминогена в обеих гонадах (пораженной и контралатеральной) был одинаков, однако его величина зависела от стороны поражения: при правостороннем процессе содержание плазминогена в обоих яичниках была в 7,4 раза выше, чем при левостороннем раке. Относительно нормативных показателей уровень плазминогена в злокачественной опухоли при правостороннем раке был снижен в 2,3 раза, а при левостороннем – в 20,8 раза (табл. 1).

Уровень плазмينا в ткани злокачественной опухоли при двустороннем раке превосходил нормативные показатели: в левом яичнике – в 2,6 раза, в правом – 20,9 раза. При одностороннем поражении яичников

уровень плазмينا в злокачественной опухоли был повышен относительно показателей в условно интактных яичниках: при правостороннем раке – в 11,6 раза, при левостороннем – в 5,4 раза. Интересно, что при левостороннем процессе показатели активности плазмينا в пораженном и контралатеральном яичниках достоверно не отличались друг от друга. При правостороннем злокачественном процессе активность плазмينا в контралатеральном (левом) яичнике была в 2,6 раза выше, чем в левом интактном яичнике, но в 3,6 раза ниже, чем в правом пораженном опухолью. При двустороннем процессе активность плазмينا в опухоли из правого яичника превосходила аналогичный показатель в опухоли из левого яичника в 5,7 раза. При этом активность плазмينا в левом пораженном яичнике была соизмеримой с его активностью в левом (контралатеральном) яичнике при правостороннем раке и практически в 2 раза оказалась ниже, чем в ткани злокачественной опухоли левого яичника при левостороннем поражении (табл. 1).

При оценке функционирования системы плазминоген-плазмин помимо абсолютных значений ее компонентов не менее важной величиной является их соотношение (табл. 2).

**Таблица 2**

Значения коэффициента плазминоген/плазмин в ткани яичников

Образцы ткани	Коэффициент соотношения плазминоген/плазмин	
	Левый яичник	Правый яичник
Интактные яичники	2,6 ± 0,3	2,7 ± 0,3
Злокачественные опухоли правого яичника	<b>0,35 ± 0,02<sup>1</sup></b>	0,1 ± 0,01 <sup>1</sup>
Злокачественные опухоли левого яичника	0,02 ± 0,001 <sup>1</sup>	<b>0,03 ± 0,002<sup>1</sup></b>
Злокачественные опухоли при двустороннем поражении яичников	0,15 ± 0,02 <sup>1</sup>	0,015 ± 0,001 <sup>1</sup>

Примечание: 1 – отличие от условно интактного яичника (p < 0,05). Жирным шрифтом выделены показания в контралатеральном яичнике.

Коэффициенты соотношения плазминогена и плазмينا (ПГ/П) в ткани злокачественной опухоли яичников были значительно снижены: в ткани злокачественной опухоли при правостороннем раке – в 27 раз, при левостороннем раке – в 130 раз, при двустороннем процессе – в 180 и 17,3 раза в правом и левом яичниках соответственно. Такой резкий сдвиг коэффициентов соотношения плазминогена и плазмينا указывал на активный процесс образования последнего из предшественника, что свидетельствует о серьезных изменениях метаболизма в опухолевой ткани, обеспечивающих большой спектр биологических процессов, направленных на активную пролиферацию.

Не подлежит сомнению, что опухолевый рост является ангиогенеззависимым процессом и находится под контролем микрососудистого эндотелия [13]. Считается, что уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в опухолевой ткани может служить показателем метастатической, инвазивной активности опухоли, а также активности неоваскуляризации опухолевого узла, являясь биологически значимым фактором прогноза при различных новообразованиях [1, 5, 6, 7, 11, 12]. Центральную роль в активации системы плазминоген-плазмин на поверхности клетки играет активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), которая имеет специфический высокоаффинный рецептор во многих типах клеток, включая опухолевые и эндотелиальные клетки сосудов, а также моноциты и нейтрофилы, что указывает на ее важную физиологическую роль. Образовавшийся под действием uPA плазмин, во-первых, разрушает компоненты опухолевой стромы, активирует металлопротеазы, в частности, коллагеназу IV, расщепляющую компоненты базальной мембраны, что и способствует инвазии опухолей. Во-вторых, активирует

латентный трансформирующий фактор роста β и другие изоформы VEGF, в том числе, сосудисто-эндотелиальный фактор и высвобождает основной фактор роста фибробластов [9].

Ткань яичника и асцитическая жидкость у больных раком яичника проявляют выраженную ангиогенную активность [4, 14]. Подтверждением роли ангиогенных факторов в генезе опухолевого роста может служить факт нормализации их уровня после удаления злокачественной опухоли яичника, а увеличение некоторых сывороточных ангиогенных факторов у больных с подтвержденным раком яичника имеет место даже в случае отсутствия увеличения концентрации сывороточного онкомаркера СА-125 [15].

Анализируя с указанных позиций полученные нами результаты, можно констатировать, что ткань злокачественной опухоли яичников характеризуется нарушениями в системе плазминоген-плазмин, связанными с активацией активаторов плазминогена, что приводит к снижению его уровня в силу повышенного образования плазмينا. Особое внимание привлекает тот факт, что контралатеральный яичник, не имеющий морфологических признаков злокачественного перерождения, имеет такие же нарушения в системе плазминоген-плазмин, как и в ткани пораженного злокачественной опухолью яичника. В этой связи большой интерес для нас представляют исследования цитозольной концентрации uPA, полученные при изучении ткани яичников больных раком и доброкачественными новообразованиями яичников [2]. Было показано, что среднее содержание uPA в цитозолях постепенно увеличивалось при переходе от нормальному яичника к доброкачественным, пограничным и, наконец, злокачественным опухолям. Содержание uPA во втором яичнике больных раком было несколько ниже, чем в первичной опухоли, однако оно достоверно

превышало содержание uPA в интактном от опухолевого процесса яичнике.

Что касается обнаруженного нами более значимого повышение уровня плазмина именно в правом яичнике при правостороннем и двустороннем злокачественном процессе, причину этого феномена пока достоверно объяснить не представляется возможным. На первый взгляд, может показаться, что правый и левый яичник абсолютно ничем не отличаются. Вместе с тем правый яичник обычно имеет большие размеры, массу и более развитую лимфатическую систему. Кроме того, известно, что кровоснабжение правого яичника осуществляется иначе, чем левого. К правому яичнику отходит артерия прямо от аорты, а к левому от почечной артерии. Вполне вероятно, что различие кровотока влияет на обнаруженные особенности функционирования яичников в условиях опухолевого поражения. Однако выявленные закономерности можно будет объяснить после более углубленного изучения этого вопроса.

#### Список литературы

- Бахтадзе Л.А., Костылева О.И., Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е., Герштейн Е.С. Клиническое значение определения компонентов системы активации плазминогена в опухолях больших немелкоклеточным раком легкого // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – № 9. – С. 23.
- Герштейн Е.С. Система активации плазминогена как показатель метастатической активности опухолей и потенциальная мишень противоопухолевой терапии. // IV ежегодная Российская онкологическая конференция. – М., 2000. – С. 21.
- Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е. Активаторы плазминогена урокиназного и тканевого типов и их ингибитор PAI-1 в опухолях человека // Бюл. эксп. биол. – 2001. – т. 131. – № 1. – С. 81–87.
- Дбар Ж.Н. Экспрессия ангиогенных факторов при раке яичников III-IV стадии: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 2003. – 21 с.
- Кактурский Л.В., Мнихович М.В., Тернов М.М. Значение межклеточных взаимодействий, экстрацеллюлярного матрикса и сосудистого фактора в развитии опухолей молочной железы // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова – 2010. – Вып. 4. URL: <http://www.vestnik.rzgm.ru/znachenie-mezhkletochnyx-vzaimodejstvi>.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Никипелова Е.А. Активность компонентов тканевой фибринолитической системы в злокачественной опухоли толстой кишки // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Медицина, фармация. – 2012. – № 22 (141), Вып. 20/2. – С. 45–49.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Терпугов А.Л. Взаимодействие трипсиновых протеиназ и кининовой системы в перифокальной зоне полипов и злокачественных опухолей толстой кишки // Российский онкологический журнал. – № 3. – 2013. – С. 14–17.
- Коган Е.А. Автономный рост и прогрессия опухолей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2002. – Т. 12, № 4. – С. 45–49.
- Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Ткачук В.А. Система активаторов плазминогена в ремоделировании сосудов и ангиогенезе // Биохимия. – 2002. – Т. 67, Вып.1. – С. 139–156.
- Парфенова Е.В., Плеханова О.С., Меньшиков М.Ю., Степанова В.В., Ткачук В.А. Регуляция роста и ремоделирования кровеносных сосудов: уникальная роль урокиназы // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2009. – Т. 95. – № 5. – С. 442–464.
- Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Кошелева О.Н., Адамян М.Л. Состояние некоторых компонентов фибринолитической системы ткани эндометрия при синхронном развитии рака эндометрия и миомы матки // Паллиативная медицина и реабилитация. – 2012. – № 4. – С. 43–46.
- Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Хохлова О.В. Тканевая система активации плазминогена при меланоме кожи // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2; URL: <http://www.science-education.ru/108-8848>.
- Folkman J. Angiogenesis and apoptosis. // Semin. Cancer Biol. – 2003. – Vol. 13. – P. 159–167.
- Moghaddam S., Amini A., Morris D., Pourgholami M. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer // Cancer Metastasis Rev. 2012 June; 31(1-2): 143–162.
- Yamamoto S., Konishi I., Mandai M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels // Br J Canc. – 1997. – № 76. – P. 1221–1227.

#### References

- Bahtadze L.A., Kostyleva O.I., Laktionov K.K., Polockij B.E., Gershtejn E.S. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika, 2008, no. 9, pp. 23
- Gershtejn E.S. IV ezhegodnaja Rossijskaja onkologicheskaja konferencija (IV Annual Russian Oncology Conference). Moscow, 2000, pp. 21.
- Gershtejn E.S., Kushlinskij N.E. Bjuljekspsiol, 2001, no. 1, pp. 81–87.
- Dbar Zh.N. Jekspressija angiogennyh faktorov pri rake jaichnikov III-IV stadii. Avtoref dis kand biol nauk, Moskva, 2003.
- Kakturskij L.V., Mnihovich M.V., Ternov M.M. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im akad I.P. Pavlova, 2010, no. 4. Available at: [www.vestnik.rzgm.ru/znachenie-mezhkletochnyx-vzaimodejstvi](http://www.vestnik.rzgm.ru/znachenie-mezhkletochnyx-vzaimodejstvi).
- Kit O.I., Francijanc E.M., Komarova E.F., Nikipelova E.A. Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta, 2012, no. 22, pp. 45–49.
- Kit O.I., Francijanc E.M., Kozlova L.S., Terpugov A.L. Rossijskij onkologicheskij zhurnal, 2013, no.3, pp. 14–17.
- Kogan E.A. Rossijskij zhurnal gastrojenterologii gepatologii koloproktologii, 2002, vol. 12, no.4, pp. 45–49.
- Parfenova E.V., Plehanova O.S., Tkachuk V.A. Biohimija, 2002, vol. 67, no.1, pp. 139–156.
- Parfenova E.V., Plehanova O.S., Men'shikov M.Ju., Stepanova V.V., Tkachuk V.A. Rossijskij fiziologicheskij zhurnal im I.M. Sechenova, 2009, vol. 95, no 5, pp. 442–464.
- Francijanc E.M., Moiseenko T.I., Kosheleva O.N., Adamjan M.L. Palliativnaja medicinai rehabilitacija, 2012, no.3, pp. 43–46
- Francijanc E.M., Komarova E.F., Pozdnjakova V.V., Pogorelova Ju.A., Cherjarina N.D., Kozlova L.S., Hohlova O.V. Sovremennye problemy nauki i obrazovanija, 2013, no.2. Available at: [www.science-education.ru/108-8848](http://www.science-education.ru/108-8848).
- Folkman J. Angiogenesis and apoptosis. // Semin. Cancer Biol. 2003, vol. 13, p. 159–167.
- Moghaddam S., Amini A., Morris D., Pourgholami M. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer // Cancer Metastasis Rev. 2012 June; 31(1-2): 143–162.
- Yamamoto S., Konishi I., Mandai M. et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian neoplasms: correlation with clinicopathology and patient survival, and analysis of serum VEGF levels. Br J Canc 1997; 76: 1221–1227.

#### Рецензенты:

Каймаки О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;  
Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.  
Работа поступила в редакцию 18.02.2014.