



Функции урокиназы и ее рецептора в патологически измененных тканях больных раком желудка

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Е.А. Дженкова, Н.В. Солдаткина, Н.С. Самойленко

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Цель исследования: изучение содержания антигенной формы (uPA-AG), активной формы (uPA-act) и рецептора (uPAR) урокиназы в тканях аденокарциномы желудка, ее перифокальной зоны, большого сальника и брюшины у больных с метастазами (mts) в брюшину и большой сальник и без них.

Дизайн: сравнительное исследование.

Материалы и методы. В исследование включены данные обследования 62 пациентов. В первую группу вошли 22 больных с диагнозом рака желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₁ с метастатическим поражением брюшины и большого сальника, во вторую группу — 24 пациента с диагнозом рака желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₀ без метастатического поражения. Контрольная группа — 17 пациентов с неонкологическими заболеваниями: 14 (82,3%) участникам выполнена холецистэктомия по поводу холецистита, 3 (17,7%) — грыжесечение с пластикой по поводу грыжи.

Исследовали ткань аденокарциномы желудка, ее перифокальную зону, ткани большого сальника и брюшины, взятые интраоперационно. Методами иммуноферментного анализа на стандартных тест-системах определяли уровни uPA-AG, uPA-act, uPAR.

Результаты. В ткани аденокарциномы желудка с mts выше количество uPAR и uPA-act, а в ткани опухоли без mts — уровень uPA-AG по сравнению с показателями соответствующей перифокальной зоны опухоли. В метастазирующей аденокарциноме содержание uPAR оказалось выше, а уровень uPA-AG ниже, чем в опухоли без mts при сравнимом уровне uPA-act в опухоли с и без mts.

Результаты исследования тканей большого сальника и брюшины при раке желудка показали, что в них содержание uPAR, uPA-act и uPA-AG статистически значимо отличалось от показателей лиц с доброкачественными заболеваниями ($p < 0,05$). В большом сальнике при наличии в нем mts рака желудка уровень uPAR был повышен в 23,5 раза, а в их отсутствие — в 3,2 раза. Содержание uPA-act значимо повышалось только при наличии mts (в 4,6 раза). Количество uPA-AG оказалось сниженным на порядок в обоих случаях, но при mts оно было больше, чем у больных без mts, в 2,6 раза. В брюшине при раке желудка с mts в нее и без mts уровни uPAR оказались в 15,3 и в 5,9 раза выше показателя участников контрольной группы. Количество uPA-AG снижено в 1,4 раза в обоих случаях по сравнению с таковым у больных контрольной группы.

Заключение. Аденокарцинома желудка выделяет uPAR и uPA, количество uPAR в ней связано с наличием mts в большой сальник или брюшину. В большом сальнике и брюшине уровни uPAR и uPA-act при наличии mts выше, чем у больных без них. Содержание uPAR может служить маркером образования преметастатической ниши в перитонеальных тканях.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, метастазы, урокиназа, рецептор.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Дженкова Е.А., Солдаткина Н.В., Самойленко Н.С. Функции урокиназы и ее рецептора в патологически измененных тканях больных раком желудка // Доктор.Ру. 2019. № 3 (158). С. 54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-54-59



Functions of Urokinase and Its Receptor in Pathological Tissues of Patients with Gastric Cancer

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, L.S. Kozlova, E.A. Dzhenkova, N.V. Soldatkina, N.S. Samoylenko

Rostov Scientific and Research Oncology Institute of the Ministry of Health of Russia; 63 14-ya liniya, Rostov-on-Don, Russian Federation 344037

Study Objective: To study the content of antigenic urokinase (uPA-AG), active urokinase (uPA-act) and urokinase receptor (uPAR) in gastric adenocarcinoma, its perifocal area, epiploon and peritoneum in patients with and without metastases (mts) in peritoneum and epiploon.

Study Design: Comparative study.

Materials and Methods. Examination data of 62 patients were studied. Group 1 included 22 patients with gastric cancer T3-4aN0-3M1 with metastases in peritoneum and epiploon, group 2 comprised 24 patients with gastric cancer T3-4aN0-3M0 without metastases. Control group was 17 patients with non-cancer diseases: 14 (82.3%) subjects underwent cholecystectomy because of cholecystitis, 3 (17.7%) subjects had hernioplasty because of hernia.

Gastric adenocarcinoma tissue, its perifocal area, epiploon and peritoneum taken intraoperatively were studied. uPA-AG, uPA-act, uPAR levels were determined using standard immunoenzymatic assays.

Дженкова Елена Алексеевна — д. б. н., доцент, ученый секретарь ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 6206-6222. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Кит Олег Иванович — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, генеральный директор ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 1728-0329. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Козлова Лариса Степановна — к. б. н., доцент, старший научный сотрудник ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 5299-5451. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Самойленко Николай Сергеевич — аспирант ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Солдаткина Наталья Васильевна — д. м. н., врач-онколог ФГБУ РНИОИ Минздрава России. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 8392-6679. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна — д. б. н., профессор, заместитель генерального директора ФГБУ РНИОИ Минздрава России по науке. 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, д. 63. eLIBRARY.RU SPIN: 9427-9928. E-mail: super.gormon@yandex.ru

Study Results: In gastric adenocarcinoma tissue with mts, uPAR and uPA-act are higher, and non-metastatic tumours demonstrate higher uPA-AG level as compared to perifocal tumour region. In metastatic adenocarcinoma, uPAR was higher and uPA-AG was lower than in non-metastatic tumour with comparable uPA-act level in tumours with and without metastases.

The study results for epiploon and peritoneum tissues in patients with gastric cancer showed that uPAR, uPA-act and uPA-AG were statistically different from those in patients with benign tumours ($p < 0.05$). In epiploon with gastric cancer metastases, uPAR level was higher 23.5-fold, and in non-metastatic tumours it was 3.2 times higher. uPA-act value was statistically higher with metastases (4.6-fold). uPA-AG was significantly lower in both cases, but in metastatic cancer it was 2.6 times higher than in patients without metastases. As far as peritoneum is concerned, in metastatic and non-metastatic gastric cancer, uPAR level was 15.3 times and 5.9 times higher than in controls. uPA-AG was 1.4-fold lower in both cases as compared to controls.

Conclusion: Gastric adenocarcinoma releases uPAR and uPA; the uPAR level depend on metastases in epiploon and peritoneum. In epiploon and peritoneum, uPAR and uPA-act levels are higher in case of metastatic cancer. uPAR may be a sign of premetastatic niche formation in peritoneal tissues.

Keywords: Gastric adenocarcinoma, metastases, urokinase, receptor.

The authors declare that they do not have any conflict of interests.

For reference: Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Dzhenkova E.A., Soldatkina N.V., Samoilenko N.S. Functions of Urokinase and Its Receptor in Pathological Tissues of Patients with Gastric Cancer. Doctor.Ru. 2019; 3(158): 54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-158-3-54-59

Перитонеальное распространение является наиболее часто встречающейся формой генерализации при раке желудка, даже после потенциально радикальной резекции [1, 2]. Эта характеристика может быть связана с возможным внутрибрюшинным распространением злокачественных клеток, которое уже имеет место во время операции или хирургических манипуляций [3]. Современная интерпретация классической теории «семена и почва» предполагает, что двунаправленные контакты между раковыми клетками и тканями хозяина состоят из нескольких процессов, а именно инвазии, адгезии раковых клеток к нормальным клеткам, миграции к хемотаксическому градиенту и пролиферации в ответ на аутокринные и паракринные стимулы роста. Они также включают некоторые дополнительные и поддерживающие важные явления, например модуляцию системного иммунного ответа и ткани органа-мишени, эпителиально-мезенхимальный и мезенхимально-эпителиальный переход, ангиогенез [4, 5].

Некоторые из вышеупомянутых процессов, лежащих в основе формирования метастатической ниши, регулируются компонентами внеклеточного матрикса, периостинном и другими факторами, которые активируют пути Wnt и Notch в раковых клетках, обеспечивая как физическую, так и сигнальную поддержку для клеток, которые иницируют метастаз (mts) [6, 7]. Теперь эту сложную функциональную сеть, сформированную и в значительной степени регулирующую нормальными клетками, соседствующими со злокачественными новообразованиями, называют реактивной стромой. Термин подчеркивает, что принимающая рак ткань не является пассивным реципиентом раковых клеток, а активно участвует в наиболее важных этапах заболевания.

Вторжение злокачественных клеток в нормальную ткань становится ключевым процессом в развитии и прогрессировании рака, включая метастатическое распространение [8–10]. Система регуляции плазминогена, в частности активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), имеет решающее значение в запуске противоопухолевого протеолиза для расщепления экстрацеллюлярного матрикса (ECM) и базальной мембраны [11–13]. Система «uPA — uPAR» (uPAR — специфический рецептор uPA клеточной поверхности) играет определенную роль в деградации ECM, внесосудистом фибринолизе и отвечает за образование плазмина, связанного с инвазией и метастазированием [11–15].

Белок uPA секретируется как зимоген и активируется с высоким сродством к uPAR. uPA катализирует образование плазмина из ко-локализованного плазминогена, а плазмин, в свою очередь, непосредственно деградирует компоненты ECM и способствует дальнейшей деградации и ремоделирова-

нию тканей путем стимуляции металлопротеиназ, тем самым освобождая факторы роста из латентных форм [16].

uPAR прикрепляется к плазматической мембране, локализуя систему uPA на клеточной поверхности [17]. Высокий уровень uPAR облегчает инвазию опухолей и другие процессы клеточной миграции и ангиогенеза [12, 18]. Повышенное содержание uPAR может быть маркером начала инвазии рака ЖКТ, т. к. он экспрессируется только при инвазивных карциномах, а не при предраковых состояниях [2, 19].

Несмотря на то что экспрессия системы uPA наблюдается как на раковых клетках, так и на поддерживающей строме, на опухолевых клетках она выше, что и объясняет их биологическую агрессивность, эти показатели весьма актуальны для прогностических результатов [20–22]. Система uPA является важным прогностическим маркером при различных онкологических заболеваниях, ее определение уже рекомендуют к включению в рутинную клиническую практику [11], однако этот вопрос не исследовался при перитонеальном распространении рака желудка.

Целью настоящего исследования стало изучение содержания антигенной формы (uPA-AG), активной формы (uPA-акт) урокиназы и uPAR в тканях аденокарциномы желудка, ее перифокальной зоны, большого сальника и брюшины у больных с mts в брюшину и большой сальник и без них.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные обследования 62 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России (г. Ростов-на-Дону) в 2017–2018 гг. Работа выполнена по решению этического комитета ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, протокол № 19/1, от 6 октября 2017 г. Больные были распределены на три группы.

В первую группу вошли 22 больных (11 мужчин и 11 женщин) с диагнозом рака желудка $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ с метастатическим поражением брюшины и большого сальника. Их средний возраст — $59,51 \pm 4,5$ года. Содержание хирургического пособия: 11 пациентам выполнена диагностическая операция (биопсия метастатических очагов брюшины и сальника), 9 — циторедуктивная гастрэктомия, 2 — циторедуктивная дистальная резекция желудка. Гистологически у 13 (59,1%) больных были верифицированы G2-аденокарциномы, у 6 (27,3%) — G3-аденокарциномы, у 3 (13,6%) — G4-аденокарциномы. При выполнении операции отбирали для исследований по 100 мг ткани брюшины и большого сальника.

Вторую группу составили 24 пациента (15 мужчин и 9 женщин) с диагнозом рака желудка $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ без метастатичес-

кого поражения брюшины и большого сальника. Возраст участников — $64,08 \pm 5,1$ года. Содержание хирургического пособия: 20 больным выполнена гастрэктомия, 4 — дистальная субтотальная резекция желудка. Гистологически у 14 (58,3%) больных определены G2-аденокарциномы, у 10 (41,7%) — G3-аденокарциномы. При выполнении оперативного вмешательства для исследований отбирали по 100 мг ткани брюшины и большого сальника.

Контрольная группа — 17 пациентов (6 мужчин и 11 женщин) с неонкологическими заболеваниями (возраст — $39,1 \pm 3,2$ года). 14 (82,3%) больным контрольной группы выполнена холецистэктомия по поводу холецистита, 3 (17,7%) — грыжесечение с пластикой по поводу грыжи. Интраоперационно отбирали для исследований по 100 мг ткани брюшины и большого сальника.

Исследовали ткань аденокарциномы желудка, ее перифокальную зону, ткани большого сальника и брюшины, взятые интраоперационно, получив предварительно информированное согласие каждого больного. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере с pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА. Методами иммуноферментного анализа на стандартных тест-системах определяли уровни uPA-АГ, uPA-акт, uPAR.

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно устанавливали соответствие полученных выборок нормальному закону распределения, использован непараметрический критерий Манна — Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Намеченные для исследований две формы uPA и uPAR обнаружены во всех полученных образцах тканей онкологических

больных. В образцах тканей желудка, большого сальника и брюшины не было гендерных различий, поэтому группы рассматривались единым составом. Результаты сравнивали с таковыми в аналогичных тканях больных контрольной группы.

Установлено, что в ткани аденокарциномы желудка с mts в большой сальник или брюшину содержание uPAR оказалось выше, чем при отсутствии mts, при сравнимом уровне uPA-акт в опухоли с и без mts (табл. 1). Сравнивая метастазирующую аденокарциному желудка и опухоль без mts, мы отмечали, что в первой уровень uPA-АГ был ниже, чем во второй, что объяснимо с точки зрения усиленной активации uPA и расхода ее антигенной формы в ткани опухоли, уже имеющей mts.

В перифокальной зоне аденокарциномы как с mts, так и без них, количество uPAR и uPA-акт было статистически значимо ниже, чем в опухоли, при этом в первом случае уровень uPAR был в 4,5 раза выше.

Результаты исследования тканей большого сальника и брюшины при раке желудка показали, что в них содержание uPAR, uPA-акт и uPA-АГ статистически значимо отличалось от показателей лиц с доброкачественными заболеваниями ($p < 0,05$). В большом сальнике при наличии в нем mts рака желудка уровень uPAR был повышен в 23,5 раза, а в их отсутствие — в 3,2 раза. Содержание uPA-акт значимо повышалось только при наличии mts (в 4,6 раза). Количество uPA-АГ оказалось сниженным на порядок в обоих случаях, но при mts оно было больше, чем у больных без mts, в 2,6 раза.

В брюшине при раке желудка с mts в нее и без mts уровни uPAR оказались в 15,3 и в 5,9 раза выше показателя больных контрольной группы. Содержание uPA-акт у больных с mts и без них практически не различалось и было повышено в 2 и 2,1 раза относительно данных по брюшине пациентов с доброкачественными заболеваниями. Количество uPA-АГ

Таблица 1

Содержание антигенной формы (uPA-АГ), активной формы (uPA-акт) урокиназного активатора плазминогена и его рецептора (uPAR) в аденокарциноме желудка и патологически измененных тканях

Исследуемые ткани	uPAR, пг/г тк	uPA-акт, ед/г тк	uPA-АГ, нг/г тк
<i>Опухоль желудка с одиночным метастазом в большой сальник или брюшину</i>			
Опухоль	$29083 \pm 1182^{*, **}$	$0,856 \pm 0,07^{**}$	$133,4 \pm 10,4^{**}$
Перифокальная зона	$14531 \pm 635^*$	$0,600 \pm 0,05$	$113,4 \pm 8,9$
Линия резекции	$6049 \pm 251^{***}$	—	—
<i>Опухоль желудка без метастазов</i>			
Опухоль	$23433 \pm 912^{*, **}$	$0,893 \pm 0,080^{**}$	$203,4 \pm 16,5^{**}$
Перифокальная зона	$3233 \pm 142^*$	$0,492 \pm 0,040$	$102,6 \pm 8,3$
Линия резекции	$306,7 \pm 14,1$	—	—
<i>Большой сальник</i>			
Доброкачественные	$336,0 \pm 18,4$	$0,155 \pm 0,010$	$25,6 \pm 2,1$
Без метастазов	$1078,0 \pm 51,6^{***}$	$0,187 \pm 0,020$	$3,944 \pm 0,300^{***}$
С метастазом	$7901,0 \pm 333,4^{***}$	$0,716 \pm 0,060^{***}$	$10,24 \pm 0,80^{***}$
<i>Брюшина</i>			
Доброкачественные	$93,09 \pm 4,70$	$0,103 \pm 0,010$	$8,075 \pm 0,700$
Без метастазов	$548,8 \pm 27,9^{***}$	$0,202 \pm 0,020^{***}$	$5,9 \pm 0,5^{***}$
С метастазом	$1423,0 \pm 61,6^{***}$	$0,218 \pm 0,020^{***}$	$5,783 \pm 0,500^{***}$

* Отличия от показателей по линии резекции статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от показателей ткани перифокальной зоны опухоли статистически значимы ($p < 0,05$).

*** Отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

снижено в 1,4 раза в обоих случаях по сравнению с таковым у больных контрольной группы.

Значения расчетного коэффициента соотношения uPAR/uPA-акт (табл. 2) подтверждают высокое содержание uPAR в опухоли и ее перифокальной зоне, а также в перитонеальных тканях с mts.

Однако следует обратить внимание на ткани большого сальника и брюшины, взятые при аденокарциноме желудка без метастазов: коэффициент uPAR/uPA-акт в них также статистически значимо повышен (в 2,7–3 раза) по сравнению с таковым в аналогичных тканях, полученных при отсутствии онкологического заболевания. Это означает, что в большом сальнике и брюшине уже начались процессы перестройки метаболизма, свойственные злокачественному заболеванию.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перитонеальное распространение остается наиболее частым вариантом метастазирования рака желудка [10, 23]. Молекулярные механизмы, связанные с инвазией опухоли, ее генерализацией и лекарственной устойчивостью, остаются во многом невыясненными [8, 24]. Для определения того, являются ли спящие одиночные клетки или микрометастазы действительными мишенями для терапии, необходимо исследовать биологию опухолевого покоя и реактивации на молекулярном уровне в потенциальных метастатических нишах.

Увеличение активности uPAR, uPA-акт в исследованных нами тканях по сравнению с образцами контрольной группы подтверждает сложившееся мнение о том, что uPA и ее рецептор — это ключевые ферменты в протеолитических

процессах, способствующих инвазии и метастазированию. Примечательно, что, по нашим данным, в метастазирующей аденокарциноме содержится количество uPAR, большее такового не только в перифокальной зоне опухоли, но и во всех исследованных тканях, и его содержание в 1,2 раза ($p = 0,0417$) превышает таковое в аденокарциноме без mts.

Аденокарцинома, еще не метастазирующая, также содержит большое количество uPAR и uPA-акт, мало того, в ней повышен уровень uPA-АГ относительно ее перифокальной зоны, что прямо свидетельствует о возможной секреции опухолью антигенной формы фермента и косвенно указывает на потенциальную опасность генерализации злокачественного процесса.

Состояние злокачественных клеток, находящихся в метастатическом покое, регулируется метаболическими процессами в нишах внеклеточного матрикса, которые индуцируют положительные сигналы, такие как Wnt и Notch, и ослабляют отрицательные сигналы, например морфогенетического белка [6, 7].

Ключевые процессы в морфогенезе тканей (миграция и пролиферация клеток) стимулируются плазмином. Помимо этого, активация плазмин-зависимого протеолиза обеспечивает стимуляцию ангиогенеза и неоваскуляризацию новообразований [9, 15, 25–29]. Наши данные согласуются с приведенными сведениями и позволяют предположить, что аденокарцинома желудка через активацию uPA и uPAR стимулирует постоянную выработку плазмينا с приоритетом в опухоли.

Согласно полученным нами результатам, распределение uPA и uPAR в аденокарциноме желудка с mts и без таковых, а также в большом сальнике и брюшине, свидетельствует о том, что содержание этих белков увеличивается сначала в опухоли, затем в ее перифокальной зоне и далее в перитонеальных тканях, причем в них уровни снижаются, оставаясь, однако, выше, чем при доброкачественных заболеваниях.

Известно, что локальная активация протеолиза является необходимым сопутствующим условием при попадании злокачественно трансформированной клетки в метастатическую нишу [23, 24, 30]. Судя по распределению uPAR и uPA в исследованных тканях, можно полагать, что они выделяются в большем количестве метастазирующей опухолью и проявляют высокую активность. Коэффициент соотношения uPAR/uPA-акт подтверждает наше наблюдение, т. к. его числовые значения практически сохранили эту зависимость. Обобщая литературные и собственные данные, мы полагаем, что при раке желудка речь может идти не только и не столько о покоящихся злокачественных клетках, сколько об уже имеющейся «подготовке» ткани на молекулярном уровне к формированию метастатического поля.

По нашим данным, повышенный более чем в 3 раза уровень uPAR в большом сальнике и почти в 6 раз в брюшине без mts способствует созданию условий для метастазирования в эти ниши. Злокачественные клетки способны прикрепляться непосредственно к перитонеальной поверхности, однако мезотелий (самый глубокий монослой брюшины) имеет примитивный защитный механизм против адгезии экзогенных клеток [10]. Сериновые протеиназы, к которым относятся и обе формы uPA, и uPAR, контролируют основные биологические процессы, такие как репликация ДНК, прогрессирование клеточного цикла, пролиферация, дифференцировка и миграция клеток, морфогенез, иммунитет, ангиогенез и апоптоз [31, 32]. Усиление миграции и инвазии опухолевых клеток осуществляется путем реализации сигнальных путей uPAR независимо от степени активности uPA [9].

Таблица 2

Коэффициенты соотношения антигенной формы (uPA-АГ), активной формы (uPA-акт) урокиназы и ее рецептора (uPAR) в аденокарциноме желудка и перитонеальных тканях

Исследуемые ткани	uPAR/uPA-акт	uPA-АГ/uPA-акт
<i>Опухоль желудка с одиночным метастазом в большой сальник или брюшину</i>		
Опухоль	33976 ± 2273*	155,8 ± 12,9*
Перифокальная зона	24218 ± 1897	189,0 ± 15,5
<i>Опухоль желудка без метастазов</i>		
Опухоль	26241 ± 1579*	227,8 ± 18,1
Перифокальная зона	6571 ± 368	208,5 ± 16,8
<i>Большой сальник</i>		
Доброкачественные	2168 ± 132	165,2 ± 13,9
Без метастазов	5765 ± 343**	21,2 ± 1,8**
С метастазом	11035 ± 824**	14,3 ± 1,04**
<i>Брюшина</i>		
Доброкачественные	903,8 ± 71,1	78,4 ± 6,6
Без метастазов	2717 ± 214**	29,2 ± 2,5**
С метастазом	6528 ± 527**	26,5 ± 2,3**

* Отличия от показателей ткани перифокальной зоны опухоли статистически значимы ($p < 0,05$).

** Отличия от контрольной группы статистически значимы ($p < 0,05$).

Полученные нами результаты не противоречат имеющимся сведениям, и поэтому мы не исключаем, что при раке желудка к повреждающим функциям uPA может присоединяться активность растворимого рецептора uPAR, тем более что его содержание в аденокарциноме, ее перифокальной зоне и вторичных перитонеальных новообразованиях статистически значимо возрастает и остается на высоком уровне в сравнении с показателями при доброкачественных заболеваниях.

Известно, что uPAR экспрессируется только при инвазивных карциномах, но не при предраковых состояниях, поэтому его считают маркером инвазии рака ЖКТ [19]. Мы получили результаты, подтверждающие это положение. По нашим данным, при имеющихся метастазах экспрессия uPAR достаточно велика не только в аденокарциноме желудка, но и во вторичных злокачественных образованиях перитонеальной области.

Уровень uPAR в здоровом организме вполне стабилен, но при раке повышается, т. к. uPAR конкурирует с uPA за участие во многих непротеолитических биологических процессах, таких как миграция, адгезия и пролиферация клеток, ангиогенез [22].

Мембранный uPAR, регулируя превращение плазминогена в плазмин, активирует клеточные сигнальные пути, опосредующие миграцию, адгезию, пролиферацию и дифференцировку клеток [33]. Учитывая литературные и собственные данные, мы вправе предположить, что при раке желудка повреждающие функции uPA существенно дополняются активностью растворимого рецептора uPAR, т. к. прирост его содержания в тканях аденокарциномы как с mts, так и без них, много выше, чем прирост uPA-акт.

Необходимо обратить внимание и на то, что в ткани по линии резекции аденокарциномы с mts уровень uPAR превышает таковой в аналогичной ткани аденокарциномы без mts и в ткани при доброкачественных заболеваниях. М. А. Ravón и соавт. [24] в эксперименте показали, что ингибирование uPAR замедляет рост опухоли и снижает экспрессию генов, ассоциированных с mts, таких как MMP-2, MMP-9, VEGF-C, VEGF-D и VEGFR-3, а сам uPAR, накапливаясь, усиливает преобразование плазминогена в плазмин. Принимая во внимание эти и наши данные, считаем очевидным, что вокруг аденокарциномы, имеющей метастазы, фак-

тически уже нет ткани, соответствующей физиологической норме по содержанию uPAR.

Имеется множество убедительных доказательств того, что высокая экспрессия uPA и uPAR при раке связана с клинико-патологическими особенностями и неблагоприятным прогнозом, включая наличие mts в перитонеальной области. Есть данные о том, что сигнальные пути, активируемые uPAR, способствуют уходу раковых клеток от опухоли в неповрежденную ткань [9], что повышает возможности метастазирования. Результаты проведенного нами исследования согласуются с литературными сведениями и уточняют некоторые детали в массиве существующих данных. D. Brungs и соавт. [8] продемонстрировали, что экспрессия uPA и uPAR связана с плохим прогнозом при раке желудка. Их результаты, как и наши, подчеркивают, что потенциально было бы полезно сделать систему «uPA — uPAR» терапевтической целью.

Понимание биологии «спящих» раковых клеток поможет разработке стратегий борьбы с бессимптомным остаточным злокачественным заболеванием, т. к. mts может развиваться без клинических симптомов после хирургического лечения в течение длительного послеоперационного периода. В это время циркулирующие и/или диссеминированные опухолевые клетки могут оставаться в состоянии покоя в связи с ингибированием клеточной пролиферации и активации путей выживания [6, 7, 10, 23, 34, 35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс выяснения молекулярных механизмов, ответственных за генерализацию злокачественного процесса при перитонеальном распространении, чрезвычайно сложен, т. к. идентификация одного пути не всегда указывает на то, что именно он определяет прогноз заболевания. Мы надеемся, что нам удалось определить путь агрессивного поведения опухоли, реализующийся посредством системы «урокиназа — ее рецептор» (uPA — uPAR), в огромном перечне гидролитических процессов, способствующих перитонеальному распространению рака желудка.

Содержание uPAR в перитонеальных тканях при раке желудка может служить маркером формирования преметастатических ниш.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Kum O.I. *Нейроэндокринные, клинические и молекулярно-биологические аспекты рака желудка. Ростов-на-Дону: ЗАО «Ростиздат»; 2012. 241 с. [Kit O.I. Neuroendokrinnye, klinicheskie i molekulyarno-biologicheskie aspekty raka zheludka. Rostov-na-Donu: ZAO "Rostizdat"; 2012. 241 s. (in Russian)]*
2. Pascual G., Domínguez D., Benitah S.A. *The contributions of cancer cell metabolism to metastasis. Dis. Model. Mech. 2018; 11(8): dmm032920. DOI: 10.1242/dmm.032920*
3. Tustumi F., Bernardo W.M., Dias A.R., Ramos M.F., Ceconello I., Zilberstein B. et al. *Detection value of free cancer cells in peritoneal washing in gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. Clinics (Sao Paulo). 2016; 71(12): 733–45. DOI: 10.6061/clinics/2016(12)10*
4. Motz G.T., Coukos G. *The parallel lives of angiogenesis and immunosuppression: cancer and other tales. Nat. Rev. Immunol. 2011; 11(10): 702–11. DOI: 10.1038/nri3064*
5. Tsai J.H., Yang J. *Epithelial-mesenchymal plasticity in carcinoma metastasis. Genes. Dev. 2013; 27(20): 2192–206. DOI: 10.1101/gad.225334.113*
6. Oskarsson T., Massagué J. *Extracellular matrix players in metastatic niches. EMBO J. 2012; 31(2): 254–6. DOI: 10.1038/emboj.2011.469*
7. Yadav A.S., Pandey P.R., Butti R., Radharani N.N.V., Roy S., Bhalara S.R. et al. *The biology and therapeutic implications of tumor dormancy and reactivation. Front. Oncol. 2018; 8: 72. DOI: 10.3389/fonc.2018.00072*
8. Brungs D., Chen J., Aghmesheh M., Vine K.L., Becker T.M., Carolan M.G. et al. *The urokinase plasminogen activation system in gastroesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017; 8(14): 23099–109. DOI: 10.18632/oncotarget.15485*
9. Gonias S.L., Hu J. *Urokinase receptor and resistance to targeted anticancer agents. Front. Pharmacol. 2015; 6: 154. DOI: 10.3389/fphar.2015.00154*
10. Kanda M., Kodera Y. *Molecular mechanisms of peritoneal dissemination in gastric cancer. World J. Gastroenterol. 2016; 22(30): 6829–40. DOI: 10.3748/wjg.v22.i30.6829*
11. Dass K., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., Sarkar F.H. *Evolving role of uPA/uPAR system in human cancers. Cancer Treat. Rev. 2008; 34(2): 122–36. DOI: 10.1016/j.ctrv.2007.10.005*
12. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. *Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. Front. Oncol. 2018; 8: 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024*
13. Ranson M., Andronicos N.M. *Plasminogen binding and cancer: promises and pitfalls. Fron. Biosci. 2003; 8: s294–304.*
14. Mazzieri R., Pietrogrande G., Gerasi L., Gandelli A., Colombo P., Moi D. et al. *Urokinase receptor promotes skin tumor formation by preventing epithelial cell activation of Notch1. Cancer Res. 2015; 75(22): 4895–909. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0378*

15. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediators Inflamm.* 2015; 2015: 437695. DOI: 10.1155/2015/437695
16. Laufs S., Schumacher J., Allgayer H. Urokinase-receptor (u-PAR): an essential player in multiple games of cancer: a review on its role in tumor progression, invasion, metastasis, proliferation/dormancy, clinical outcome and minimal residual disease. *Cell Cycle.* 2006; 5(16): 1760–71. DOI: 10.4161/cc.5.16.2994
17. Llinas P., Le Du M.H., Gårdsvoll H., Danø K., Ploug M., Gilquin B. et al. Crystal structure of the human urokinase plasminogen activator receptor bound to an antagonist peptide. *EMBO J.* 2005; 24(9): 1655–63. DOI: 10.1038/sj.emboj.7600635
18. Lund I.K., Illemann M., Thurison T., Christensen I.J., Høyer-Hansen G. uPAR as anti-cancer target: evaluation of biomarker potential, histological localization, and antibody-based therapy. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12(12): 1744–60.
19. Lærum O.D., Ovrebo K., Skarstein A., Christensen I.J., Alpizar-Alpizar W., Helgeland L. et al. Prognosis in adenocarcinomas of lower oesophagus, gastro-oesophageal junction and cardia evaluated by uPAR-immunohistochemistry. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(3): 558–69. DOI: 10.1002/ijc.26382
20. Alpizar-Alpizar W., Christensen I.J., Santoni-Rugiu E., Skarstein A., Ovrebo K., Illemann M. et al. Urokinase plasminogen activator receptor on invasive cancer cells: a prognostic factor in distal gastric adenocarcinoma. *Int. J. Cancer.* 2012; 131(4): E329–36. DOI: 10.1002/ijc.26417
21. Ranson M. The plasminogen activation system in pathology: use in prognosis and therapy. *Curr. Drug Targets.* 2011; 12(12): 1709–10.
22. Chen J.S., Chang L.C., Wu C.Z., Tseng T.L., Lin J.A., Lin Y.F. et al. Significance of the urokinase-type plasminogen activator and its receptor in the progression of focal segmental glomerulosclerosis in clinical and mouse models. *J. Biomed. Sci.* 2016; 23: 24. DOI: 10.1186/s12929-016-0242-7
23. Mikula-Pietrasik J., Uruski P., Tykarski A., Książek K. The peritoneal “soil” for a cancerous “seed”: a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol. Life Sci.* 2018; 75(3): 509–25. DOI: 10.1007/s00018-017-2663-1
24. Pavón M.A., Arroyo-Solera I., Céspedes M.V., Casanova I., Ledón X., Mangues R. uPA/uPAR and SERPINE1 in head and neck cancer: role in tumor resistance, metastasis, prognosis and therapy. *Oncotarget.* 2016; 7(35): 57351–66. DOI: 10.18632/oncotarget.10344
25. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Росторгужев Э.Е., Баязин-Парфенов И.В., Погорелова Ю.А. Система регуляции плазминогена в различных опухолях головного мозга. *Вопр. нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2017; 81(2): 22–7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Rostorguev E.E., Balyazin-Parfenov I.V., Pogorelova Yu.A. Sistema regulyatsii plazminogena v razlichnykh opukholyakh golovnogo mozga. *Vopr. neurokhirurgii im. N.N. Burdenko.* 2017; 81(2): 22–7. (in Russian)]. DOI: 10.17116/neiro201781222-27
26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Козлова Л.С., Назаралиева Н.А., Бойко К.П. и др. Исследование каскада активации плазминогена в ткани рака шейки матки. *Изв. высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки.* 2017; 195-2(3–2): 51–7. [Kit O.I., Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Kozlova L.S., Nazaralieva N.A., Boiko K.P. i dr. Issledovanie kaskada aktivatsii plazminogena v tkani raka sheiki matki. *Izv. vysshikh uchebnykh zavedenii. Severo-Kavkazskii region. Estestvennye nauki.* 2017; 195-2(3–2): 51–7. (in Russian)]. DOI: 10.23683/0321-3005-2017-3-2-51-57
27. Франциянц Е.М., Верескунова М.И., Козлова Л.С., Моисеенко Т.И., Черникова Н.В., Гурнак В.В. и др. Факторы роста и система активации плазминогена в опухолях органов женской репродуктивной системы. *Молекулярная медицина.* 2017; 15(2): 55–9. [Frantsiyants E.M., Vereskunova M.I., Kozlova L.S., Moiseenko T.I., Chernikova N.V., Gurnak V.V. i dr. Faktory rosta i sistema aktivatsii plazminogena v opukholyakh organov zhenskoi reproduktivnoi sistemy. *Molekulyarnaya meditsina.* 2017; 15(2): 55–9. (in Russian)]
28. Франциянц Е.М., Кит О.И., Козлова Л.С., Колесников Е.Н., Кожушко М.А., Харин Л.В. и др. Фибринолитическая система в опухоли и прилежащих тканях при плоскоклеточном раке пищевода у мужчин. *Соврем. пробл. науки и образования.* 2017; 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26184> (дата обращения — 14.01.2019). [Frantsiyants E.M., Kit O.I., Kozlova L.S., Kolesnikov E.N., Kozhushko M.A., Kharin L.V. i dr. Fibrinoliticheskaya sistema v opukholy i prilozhashchikh tkanyakh pri ploskokletochnom rake pishchevoda u muzhchin. *Sovrem. probl. nauki i obrazovaniya.* 2017; 2. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26184> (data obrashcheniya — 14.01.2019). (in Russian)]
29. Кит О.И., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Pogorelova Y.A., Chugunova N.S., Kolesnikov E.N. et al. Free and bound plasmin in esophageal tumors and surrounding tissues in men and women. *Poster Session (Board #G18) “2017. Gastrointestinal Cancers Symposium”.* January 19–21, 2017. San Francisco; 2017. #G117. *Proceedings. N 84:* 22.
30. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака. *Вестн. Южного научного центра РАН.* 2008; 4(2): 93–8. [Sidorenko Yu.S., Musienko N.V., Frantsiyants E.M. Nekotorye pokazateli aktivnosti proteoliticheskoi sistemy v tkani zlokachestvennoi opukholy i perifokal'noi zony pri razlichnykh lokalizatsiyakh raka. *Vestn. Yuzhnogo nauchnogo tsentra RAN.* 2008; 4(2): 93–8. (in Russian)]
31. Lian S., Xia Y., Ung T.T., Khoi P.N., Yoon H.J., Lee S.G. et al. Prostaglandin E2 stimulates urokinase-type plasminogen activator receptor via EP2 receptor-dependent signaling pathways in human AGS gastric cancer cells. *Mol. Carcinog.* 2017; 56(2): 664–80. DOI: 10.1002/mc.22524
32. Tang L., Han X. The urokinase plasminogen activator system in breast cancer invasion and metastasis. *Biomed. Pharmacother.* 2013; 67(2): 179–82. DOI: 10.1016/j.biopha.2012.10.003
33. Wu F., Catano M., Echeverry R., Torre E., Haile W.B., An J. et al. Urokinase-type plasminogen activator promotes dendritic spine recovery and improves neurological outcome following ischemic stroke. *J. Neurosci.* 2014; 34(43): 14219–32. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5309-13.2014
34. Жировые клетки способствуют метастазированию рака. URL: <https://alloncology.com/news/4/2/> (дата обращения — 15.01.2019). [Zhirovyе kletki sposobstvuyut metastazirovaniyu raka. URL: <https://alloncology.com/news/4/2/> (data obrashcheniya — 15.01.2019). (in Russian)]
35. Франциянц Е.М., Шихлярова А.И., Кучерова Т.И. Роль антиоксидантных систем мозга в механизме антиканцерогенного влияния сверхнизкочастотных магнитных полей. *Вопр. онкологии.* 2002; 48(2): 216–22. [Frantsiyants E.M., Shikhlyarova A.I., Kucherova T.I. Rol' antioksidantnykh sistem mozga v mekhanizme antikantserogennogo vliyaniya sverkhnikhochastotnykh magnitnykh polei. *Vopr. onkologii.* 2002; 48(2): 216–22. (in Russian)] **D**