

ФУНДАМЕНТАЛЬНАЯ НАУКА — ПРАКТИЧЕСКОМУ ЗДРАВООХРАНЕНИЮ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 616.329-006.04-092:612.015.13:577.152.344.042.5

Кит О.И., Колесников Е.Н., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Чугунова Н.С.

АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА И PAI-1 В ТКАНЯХ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ПИЩЕВОДА

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, 344037, г. Ростов-на-Дону, Россия

Цель — изучение компонентов системы активации плазминогена uPA, tPA, их ингибитора PAI-1 в тканях аденокарциномы (АК) и плоскоклеточного рака пищевода (ПР) в сравнительном аспекте. Методом ИФА исследована удаленная ткань первичной АК ($n = 9$, стадия II, G2, T2-3N0-1M0-1) и первичного ПР ($n = 27$, стадия II, G2, T2-3N0-1M0-1).

Результаты. В ткани опухоли АК и ПР резко повышены обе формы uPA и PAI-1, в АК снижен весь tPA и в ПР — tPA-акт, относительно линии резекции (ЛР). В перифокальной зоне АК снижены uPA-АГ, весь tPA, повышены uPA-акт и весь PAI-1 сравнительно с ЛР. В прогрессировании и ПР, и АК uPA и PAI-1 играют главную роль. Роль tPA требует дальнейшего изучения, но в перифокальной зоне ПР он может играть не столько защитную, сколько повреждающую роль. Баланс tPA-АГ/tPA-акт повышен только в ткани опухоли ПР, в остальных образцах снижен ($p < 0,01$) или имеет четкую тенденцию к снижению ($p \approx 0,05$) сравнительно с областью ЛР.

Выводы. 1. Концентрация uPA-акт и PAI-1 в опухолях и окружающих их тканях была достоверно выше, чем в области ЛР и для ПР пищевода, и для АК, во всех случаях нарушен баланс между антигенной и активной формами uPA и PAI-1. 2. Концентрация tPA была выше в области ЛР АК, чем в ткани опухоли и ее перифокальной зоны, но в перифокальной зоне ПР — выше, чем во всех остальных образцах ткани. 3. При ПР пищевода и АК как uPA и PAI-1 так и, возможно, tPA могут стать мишенями лекарственной терапии.

Ключевые слова: пищевод; плоскоклеточный рак; аденокарцинома; активаторы плазминогена; ингибитор PAI-1.

Для цитирования: Кит О.И., Колесников Е.Н., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Чугунова Н.С. Активаторы плазминогена и PAI-1 в тканях аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода. *Российский онкологический журнал*. 2016; 21 (4): 201–206. DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-201-206.

Для корреспонденции: Козлова Лариса Степановна, канд. биол. наук, доцент, старший научный сотрудник; E-mail: 79094277471@yandex.ru.

Kit O.I., Kolesnikov E.N., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Chugunova N.S.

PLASMINOGEN AND PAI-1 ACTIVATORS IN TISSUES OF ADENOCARCINOMA AND SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE ESOPHAGUS

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

Aim. The purpose of the study was to perform the comparative analysis of the components of plasminogen activation system – uPA and tPA, and their inhibitor PAI-1 in tissues of esophageal adenocarcinoma (EA) and squamous cell carcinoma (SCC). Tissues of removed primary both EA ($n=9$, st II, G2, T2-3N0-1M0-1) and SCC ($n=27$, st II, G2, T2-3N0-1M0-1) were studied by ELISA.

Results. EA and SCC tumor tissues showed a sharp increase in both uPA forms and in PAI-1, in EA tissue there was noted a decrease in all tPA and in SCC tissue there was seen a decline in tPA-act, compared to the resection line (RL). Perifocal zone of EA showed diminished uPA-Ag, all tPA, increased uPA-act and all PAI-1, compared to the RL. uPA and PAI-1 play an important role in progression of both SCC and EA. The role of tPA requires the further studying, but in SCC perifocal zone its impact may be rather harmful than protective. tPA-Ag/tPA-act balance was increased in SCC tissue only, while in other samples it was decreased ($p < 0.01$) or had a clear tendency to decrease ($p \leq 0.05$), compared to RL area.

Conclusions. 1. Concentrations of uPA-act and PAI-1 in tumors and surrounding tissues were significantly higher than in RL in both squamous cell carcinoma and adenocarcinoma; the imbalance between antigen and active uPA forms and PAI-1 was observed in all the cases. 2. tPA concentration was higher in adenocarcinoma RL than in tumor and its perifocal zone, while in perifocal zone of squamous cell carcinoma of the esophagus it was higher than in other tissue samples. 3. uPA, PAI-1 and probably tPA can become the targets for the therapy for esophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma.

Key words: esophagus; squamous cell carcinoma; adenocarcinoma; plasminogen activators; PAI-1 inhibitor.

For citation: Kit O.I., Kolesnikov E.N., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Pogorelova Yu.A., Cheryarina N.D., Chugunova N.S. Plasminogen and PAI-1 activators in tissues of adenocarcinoma and squa-

mous cell carcinoma of the esophagus. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal (Russian Journal of Oncology)*. 2016; 21 (4): 201–206. (In Russ.). DOI: 10.18821/1028-9984-2016-21-4-201-206.

For correspondence: Larisa S. Kozlova, MD, PhD, associate professor, senior researcher of the hormonal laboratory; Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation, E-mail: 79094277471@yandex.ru.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 15 March 2016

Accepted 24 March 2016

Важнейший механизм прогрессии рака — разрушение окружающей опухоль базальной мембраны и внеклеточного матрикса ассоциированными с опухолью ферментами. Последние сообщения доказывают, что протеиназы вовлечены в рост и первичных, и метастатических опухолей [1]. Выяснилось, что различные протеолитические ферменты действуют в строго детерминированной цепи, которая является результатом порядка их активации [2]. Характерным примером такого каскада являются последовательные акты активации протеолиза, приводящие к деградации внеклеточного матрикса. Иницирующим звеном этого каскада считается сериновая протеиназа — активатор плазминогена урокиназного типа (uPA), расщепляющая плазминоген до плазмина, который уменьшает сцепление между клетками, активирует некоторые промателлопротеиназы, факторы роста, играя решающую роль в процессах инвазии и метастазирования [3—5]. Тканевый активатор плазминогена — тромбокиназа (тромбопластин, tPA) — также активирует плазминоген, но его роль в онкологической патологии пока не вполне понятна. Активаторы плазминогена являются ферментами, участвующими в процессах деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса и инвазии злокачественных клеток при многих локализациях неоплазии [3, 4, 6], однако их роль в различных видах рака пищевода еще не выяснена. Изучение молекулярно-биологических особенностей рака пищевода открывает перспективы для более точной оценки прогноза течения заболевания в целях индивидуализации и совершенствования лечебной тактики. Нашей задачей в рамках данного проекта стало выявление протеиназ, ассоциированных с аденокарциномой и/или плоскоклеточным раком пищевода, перспективных с клинической точки зрения. Для решения этой задачи планировалось исследовать уровни экспрессии проурокиназы, протромбокиназы и ингибитора PAI-1 в злокачественных тканях рака пищевода, в пограничных и не тронутых трансформацией участках.

Цель исследования — изучение компонентов системы активации плазминогена и их ингибитора PAI-1 в тканях аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода в сравнительном аспекте.

Материал и методы

Разрешение этического комитета РНИОИ на использование операционного материала пациентов для научных целей получено перед началом работы. Методом ИФА (со стандартными тест-наборами ELISA) исследована удаленная ткань первичной аденокарциномы ($n = 9$, стадия II, G2, T2-3N0-1M0-1) и первичного плоскоклеточного рака пищевода ($n = 27$, стадия II, G2, T2-3N0-1M0-1) от 36 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ. Гистоло-

гический контроль осуществлялся во всех случаях. Операционный материал разделяли на опухолевый очаг, перифокальную зону и ткань из области линии резекции. В 10% гомогенатах, приготовленных на стерильном физиологическом растворе, определяли содержание проурокиназы, урокиназы (uPA-АГ, uPA-акт), протромбокиназы, тромбокиназы (tPA-АГ, tPA-акт), ингибитора PAI-1 (PAI-1-АГ, PAI-1-акт) с последующим пересчетом на 1 г влажной ткани. Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью программы Statistica v.10. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Компоненты системы активации плазминогена и их ингибитор PAI-1 обнаружены во всех исследованных образцах ткани пищевода. Цифровые данные, полученные для опухолевой ткани и ее перифокальной зоны, сравнивали с данными гистологически не измененной ткани из области линии резекции, которую считали условно здоровой.

Установлено, что в ткани опухоли аденокарциномы и плоскоклеточного рака пищевода резко повышены уровни uPA-АГ (в 1,6 и 6 раз), uPA-акт (в 3,2 и 8,5 раза), PAI-1-АГ (в 9,4 и 8,1 раза) и PAI-1-акт (в 10,7 и 2,5 раза) относительно условно здоровой ткани из линии резекции (табл. 1). В перифокальной зоне аденокарциномы концентрация uPA-АГ снижена в 1,5 раза, а в аналогичной ткани плоскоклеточного рака — не отличалась от ткани линии резекции. Содержание остальных компонентов, исключая tPA, было повышено: uPA-акт — в 1,8 и 1,7 раза, PAI-1-АГ — в 6,3 и 2,2 раза, PAI-1-акт — в 1,9 и 1,3 раза. Концентрация протромбокиназы (tPA-АГ) была повышена только в перифокальной зоне плоскоклеточного рака пищевода, в ткани опухоли и линии резекции она регистрировалась на одном уровне, а в ткани опухоли аденокарциномы и ее перифокальной зоне была снижена в 2 и 1,8 раза соответственно относительно ткани из линии резекции. Содержание активной ее формы — тромбокиназы (тромбопластина, tPA-акт) — было повышено только в перифокальной зоне плоскоклеточного рака пищевода в 1,5 раза, а в самой опухоли и аналогичных тканях аденокарциномы мы наблюдали снижение в 3; 1,6 и 1,5 раза соответственно сравнительно с тканью из линии резекции (см. табл. 1).

Разнонаправленные изменения концентрации и активности компонентов системы активации плазминогена в исследованных тканях рака пищевода свидетельствуют прежде всего о нарушении их физиологического баланса, что ориентирует метаболизм этих тканей на прогрессирование патологии, в данном случае злокачественной. В норме динамическое равновесие проферментов и ферментов-гидро-

Таблица 1

Активаторы плазминогена и PAI-1 в ткани рака пищевода

Показатель	Плоскоклеточный рак			Аденокарцинома		
	линия резекции	перифокальная зона	опухоль	линия резекции	перифокальная зона	опухоль
uPA-АГ, нг на 1 г ткани	14,54 ± 1,2	17,16 ± 1,4	86,61 ± 7,1 ^{1,2}	20,41 ± 1,4 ³	13,60 ± 1,1 ¹	31,71 ± 2,3 ^{1,2}
uPA-акт, ед. на 1 г ткани	0,181 ± 0,01	0,311 ± 0,02 ¹	1,530 ± 0,1 ^{1,2}	0,212 ± 0,01	0,391 ± 0,03 ¹	0,680 ± 0,07 ^{1,2}
tPA —АГ, нг на 1 г ткани	33,92 ± 2,5	49,12 ± 3,5 ¹	31,10 ± 2,2 ²	14,80 ± 1,1 ³	8,304 ± 0,6 ¹	7,412 ± 0,5 ¹
tPA-акт, ед. на 1 г ткани	5,310 ± 0,4	8,030 ± 0,6 ¹	1,804 ± 0,1 ^{1,2}	2,042 ± 0,1 ³	1,312 ± 0,1 ¹	1,360 ± 0,1 ¹
PAI-1-АГ, нг на 1 г ткани	97,14 ± 7,1	210,2 ± 14,2 ¹	785,4 ± 61,8 ^{1,2}	60,91 ± 4,2 ³	381,3 ± 27,8 ¹	569,2 ± 38,7 ^{1,2}
PAI-1-акт, ед. на 1 г ткани	7,620 ± 0,6	10,23 ± 0,8 ¹	19,30 ± 1,5 ^{1,2}	6,230 ± 0,4 ³	11,90 ± 0,8 ¹	66,81 ± 4,5 ^{1,2}

Примечание. Здесь и в табл. 2 различия достоверны: ¹ — относительно соответствующей ткани из линии резекции; ² — относительно соответствующей ткани перифокальной зоны; ³ — между образцами из линии резекции ($p < 0,01$ во всех случаях).

лаз обеспечивает адекватный метаболизм, сохраняющий стабильность клеточных и тканевых структур и «чистоту» интерстиция [1, 2, 7].

Интенсивное образование урокиназы привело к снижению коэффициента соотношения uPA-акт с предшественником в тканях обеих опухолей относительно их линии резекции. Так, в перифокальной зоне и опухоли плоскоклеточного рака регистрировали одинаковое снижение коэффициента uPA-АГ/uPA-акт в 1,4 раза, а в опухоли аденокарциномы это снижение было менее выражено, чем в ее перифокальной зоне, на 33,8%, где баланс уменьшился почти в 3 раза относительно гистологически не измененной ткани. Очевидно, что одинаковое снижение соотношения uPA-АГ/uPA-акт в тканях плоскоклеточного рака пищевода относительно условно здоровой ткани не связано с равномерной выработкой проурокиназы и ее активацией в самой опухоли и близлежащей ткани (табл. 1, 2), скорее образование uPA-акт обусловлено одинаковыми механизмами. В этом случае в опухолевом очаге uPA могла быть продукцией злокачественно трансформированных клеток. Данные литературы подтверждают такую возможность, уже установленную для рака молочной железы, матки, яичников, легкого [4, 8], рака поджелудочной железы, печени, толстой кишки [3, 5, 8, 9] и других локализаций. J. Halámková и соавт. [10], B.J. McMahon и H.C. Kwaan [8] считают феномен резкого увеличения внутриопухолевой урокиназы универсальным для многих злокачественных новообразований. Активность урокиназы контроли-

руется серпином PAI-1, который имеет сродство не только к uPA, но и к tPA [10, 11].

Тромбокиназа (tPA) является трансмембранным гликопротеином и локализована в эндотелиальных и гладкомышечных клетках. Соотношение tPA-АГ/tPA-акт было повышено только в опухолевой ткани плоскоклеточного рака пищевода, в перифокальной зоне оно не отличалось от такового в условно здоровой ткани, взятой из области линии резекции. Напротив, в опухолевой ткани аденокарциномы коэффициент tPA-АГ/tPA-акт был ниже, чем в перифокальной зоне, с невысокой, но достаточной степенью достоверности (на 18,5%, $p < 0,05$) и ниже, чем в ткани из линии резекции, в 1,3 раза (см. табл. 2). Опираясь на эти соотношения, можно утверждать, что в ткани плоскоклеточного рака пищевода преобладает содержание tPA-АГ, а в ткани аденокарциномы — ее активной формы tPA-акт, при этом абсолютные величины содержания обеих форм и их баланс в ткани аденокарциномы пищевода достоверно ниже, чем в ткани плоскоклеточного рака (см. табл. 1, 2). Тканевый активатор плазминогена уже рассматривается как один из ферментов, вовлекаемых в процессы деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса и инвазии клеток, но в настоящее время точно не известны детали его взаимодействия с PAI-1 [6, 11, 12].

PAI-1 является биологически важным серпином, его избыточная экспрессия связана с высоким риском образования метастазов [13]. Авторами измерены изменения в биодоступности PAI-1 и динамика

Таблица 2

Баланс компонентов системы активации плазминогена в ткани рака пищевода

Коэффициент	Плоскоклеточный рак			Аденокарцинома		
	линия резекции	перифокальная зона	опухоль	линия резекции	перифокальная зона	опухоль
uPA-АГ/uPA-акт	80,6 ± 5,9	56,7 ± 4,3 ¹	56,6 ± 4,4 ¹	102 ± 7,2 ³	34,9 ± 2,4 ¹	46,7 ± 3,9 ^{1,2}
tPA-АГ/tPA-акт	6,4 ± 0,5	6,1 ± 0,4	17,3 ± 1,5 ^{1,2}	7,4 ± 0,5	6,4 ± 0,5	5,4 ± 0,4 ^{1,2} ($p < 0,05$)
PAI-1-акт/uPA-акт	42,2 ± 3,2	34,0 ± 2,5	12,6 ± 0,9 ^{1,2}	31,0 ± 2,2 ³	30,5 ± 2,1	98,2 ± 8,1 ^{1,2}
PAI-1-акт/tPA-акт	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,1	10,7 ± 0,8 ^{1,2}	3,1 ± 0,2 ³	9,2 ± 0,7 ¹	49,1 ± 3,9 ^{1,2}
PAI-1-АГ/PAI-1-акт	12,8 ± 0,9	20,6 ± 1,7	40,7 ± 3,1 ^{1,2}	9,8 ± 0,7 ³	32,0 ± 2,3 ¹	8,5 ± 0,7 ²

состояния его активного центра в реакциях с uPA и tPA, сделан вывод о том, что быстрее всего PAI-1 связывается с uPA, теряя при этом значительную часть своей активности. В наших исследованиях коэффициент PAI-1-акт/uPA-акт понижался на 24,1% в перифокальной зоне и в 3,4 раза в ткани опухоли плоскоклеточного рака пищевода относительно ткани линии резекции и резко увеличен в 3,2 раза в ткани опухоли аденокарциномы относительно ее перифокальной зоны и ткани по линии резекции (см. табл. 2).

Соотношение профермента и фермента в процессе образования самого ингибитора PAI-1-АГ/PAI-1-акт в тканях плоскоклеточного рака пищевода увеличивалось в 3,2 раза в опухоли и в 1,6 раза в ее перифокальной зоне относительно ткани из области линии резекции (см. табл. 2). При исследовании аденокарциномы пищевода обнаружено увеличение PAI-1-АГ/PAI-1-акт только в ее перифокальной ткани до значений, при достоверных различиях все же сравнимых с полученными для тканей плоскоклеточного рака пищевода. При этом активного PAI-1 в опухолевой ткани аденокарциномы в 3,5 раза больше, чем в аналогичной ткани плоскоклеточного рака (см. табл. 1).

Из многих сообщений следует, что содержание PAI-1 практически при всех исследованных локализациях достоверно повышено в опухолевом очаге сравнительно с гистологически не измененной тканью [14–16]. Авторы не исследовали перифокальную ткань и подчеркивают, что высокая концентрация PAI-1 в опухолевой ткани не только не снижает ее агрессивность, но ухудшает течение заболевания у больных раком толстой и прямой кишки, желудка, молочной железы, яичников и др., и предлагают использовать PAI-1 в качестве прогностического маркера течения злокачественного процесса. Наблюдения перечисленных и других исследователей [8] подтверждают возможность защиты опухолевых клеток ингибитором PAI-1 от разрушения эндогенными и ассоциированными с опухолью протеиназами. В свете последних сообщений резко повышенное содержание PAI-1 в исследованных опухолях пищевода и/или окружающей их ткани скорее может служить подтверждением и маркером степени их агрессивности, чем показателем эндогенной защиты. Нам приходилось регистрировать дисбаланс между тканевыми серпинами, а также серпинов с активаторами плазминогена при аденокарциноме толстой кишки [17, 18], а также в ликворе больных со злокачественной глиомой головного мозга [19]. Во всех случаях значительный избыток серпинов ткани и ликвора не был связан с улучшением состояния больного, а значения серпинов, близкие к нормальным, встречались только у больных с благополучным течением послеоперационного периода.

В отношении влияния PAI-1 на tPA и роли последнего в онкологической патологии продолжается дискуссия. Ранее сообщалось, что активность tPA резко увеличивается *in vitro* при диссоциации его комплексов с PAI-1, содержащих оба компонента в равной концентрации, при этом молекулярная масса и активность PAI-1 уменьшаются незначительно [20]. Позже Y. Suzuki и соавт. [21] *in vitro* установили, что добавление PAI-1 в реакционную среду способствует дозозависимой диссоциации

мембраны, увеличению количества растворимых и уменьшению мембраносвязанных комплексов tPA с PAI-1 при сохранении активности tPA. В последующих исследованиях Y. Suzuki и T. Urano [22] подтвердили факт исчезновения tPA с поверхности клеток в зависимости от концентрации PAI-1, а B. Niego и R. Medcalf [23] доказали преимущественное по отношению к плазмину участие tPA в повреждении гематоэнцефалического барьера. В сообщении D. Yamashita и соавт. [12] блокирование активности tPA препятствовало прогрессии злокачественной глиомы. Складывается впечатление, что роль tPA не сводится только к физиологическим и защитным реакциям, этому ферменту в зависимости от его соотношения с предшественником и PAI-1 присущи и патологические эффекты, связанные с повреждением мембран и стимуляцией стволовых клеток злокачественной опухоли.

Мы обнаружили, что соотношение PAI-1-акт/tPA-акт увеличено в ткани опухоли плоскоклеточного рака пищевода в 8,2 раза относительно тканей области линии резекции и ее перифокальной зоны, а также повышалось в 15,8 раза в аденокарциноме и в 3 раза в ее перифокальной зоне сравнительно с тканью из области линии резекции (см. табл. 2). Учитывая ранние исследования tPA, недавние исследования T. Qureshi и соавт. [13] о том, что PAI-1 связывается с tPA менее эффективно, чем с урокиназой, D. Yamashita и соавт. [12] о значении tPA в прогрессии глиобластомы и наши результаты, возможно предположение о присутствии в ткани плоскоклеточного рака пищевода опухолюассоциированного tPA-АГ, роль и возможности которого еще требуют изучения. В обзоре M. Schuliga [24] подчеркивается, что помимо регуляции гемостаза белки-коагулянты (включая tPA) и фибринолитические протеиназы являются важными медиаторами воспаления, в том числе при онкологических заболеваниях. По мнению автора, коагулянты и фибринолитические протеиназы оказывают провоспалительное действие и вызывают прогрессивное течение болезни. Коагулянты, активаторы плазминогена, сам плазминоген и плазмин вызывают одинаковый клеточный ответ. Плазмин также косвенно способствует воспалительным процессам путем активации VEGF и рецепторов трансформирующего фактора роста (TGFβ) [24].

Таким образом, в развитии и плоскоклеточного рака пищевода, и аденокарциномы uPA и PAI-1 играют, по-видимому, важную роль. Роль tPA требует уточнения, но, по нашему мнению, в перифокальной зоне плоскоклеточного рака пищевода он может играть не столько защитную, сколько повреждающую роль. В опухоли плоскоклеточного рака и тканях аденокарциномы его снижение, возможно, связано с активным потреблением или угнетением токсинами опухоли. Соотношение tPA-АГ/tPA-акт повышено в 2,7 раза только в ткани опухоли плоскоклеточного рака пищевода, в остальных образцах снижено ($p < 0,01$) или имеет четкую тенденцию к снижению ($p \leq 0,05$) сравнительно с областью гистологически не измененной ткани. Направленное избирательное воздействие на uPA, tPA, PAI-1, плазмин без нарушения гемостаза может быть полезно в лечении плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода.

Выводы

1. Концентрация uPA-акт и PAI-1 в опухолях и окружающих их тканях была достоверно выше, чем в области линии резекции, и для плоскоклеточного рака пищевода, и для аденокарциномы, во всех случаях нарушено соотношение между проферментом и ферментом, а также между антигенной и активной формами ингибитора.

2. Концентрация tPA была выше в области линии резекции аденокарциномы, чем в ткани опухоли и ее перифокальной зоны, но в перифокальной зоне плоскоклеточного рака пищевода — выше, чем во всех остальных образцах ткани.

3. При плоскоклеточном раке пищевода и аденокарциноме uPA и PAI-1 и, возможно, tPA могут стать мишенями лекарственной терапии.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Masson V. Roles of serine proteases and matrix metalloproteinases in tumor invasion and angiogenesis. *Bull. Mem. Acad. Roy. Med. Belg.* 2006; 161(5): 320–6.
2. Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. Структура и функции системы плазминоге/плазмин. *Биоорганическая химия.* 2014; 40(6): 642–57. Review. Russian.
3. Asuthkar S., Stepanova V., Lebedeva T., Holterman A.L., Estes N., Cines D.B. et al. Multifunctional roles of urokinase plasminogen activator (uPA) in cancer stemness and chemoresistance of pancreatic cancer. *Mol. Biol. Cell.* 2013; 24(17): 2620–32.
4. Witzel I., Milde-Langosch K., Schmidt M., Karn T., Becker S., Wirtz R. et al. Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2014; 7: 2205–13.
5. Huang C., Xie D., Cui J., Li Q., Gao Y., Xie K. FOXM1c promotes pancreatic cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via upregulation of expression of the urokinase plasminogen activator system. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20(6): 1477–88.
6. Gong L., Liu M., Zeng T., Shi X., Yuan C., Andreasen P.A. et al. Crystal structure of the Michaelis complex between tissue-type plasminogen activator and plasminogen activators inhibitor-1. *J. Biol. Chem.* 2015; 290(43): 25795–804.
7. Jiang W.G., Sanders A.J., Katoh M., Ungefroren H. et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Semin. Cancer Biol.* 2015; 244–75.
8. McMahon B.J., Kwaan H.C. Components of the plasminogen-plasmin system as biologic markers for cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 145–56.
9. Fontanil T., Mohamedi Y., Esteban M.M., Obaya A.J., Cal S. Polyserase-1/TPRSS9 induces pro-tumor effects in pancreatic cancer cells by activation of pro-uPA. *Oncol. Rep.* 2014; 31(6): 2792–6.
10. Halámková J., Kiss I., Tomášek J., Pavlovský Z., Tuček S., Penka M. Significance of urokinase and its inhibitors in the invasiveness and metastasing of malignant tumors. *Vnitř. Lek.* 2012; 58(2): 129–34.
11. Suh Y.S., Yu J., Kim B.C., Choi B., Han T.S., Ahn H.S. et al. Overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 in advanced gastric cancer with aggressive lymph node metastasis. *Cancer Res. Treat.* 2015; 47(4): 718–26.
12. Yamashita D., Kondo T., Ohue S., Takahashi H., Ishikawa M., Matoba R. et al. miR340 suppresses the stem-like cell function of

- glioma-initiating cells by targeting tissue plasminogen activator. *Cancer Res.* 2015; 75(6): 1123–33.
13. Qureshi T., Goswami S., McClintock C.S., Ramsey M.T., Peterson C.B. Distinct encounter complexes of PAI-1 with plasminogen activators and vitronectin revealed by changes in the conformation and dynamics of the reactive center loop. *Protein Sci.* 2016; 25(2): 499–510.
14. Iwaki T., Urano T., Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br. J. Haematol.* 2012; 157(3): 291–8.
15. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(4): 428.
16. Chen H., Peng H., Liu W., Sun Y., Su N., Tang W. et al. Silencing of plasminogen activator inhibitor-1 suppresses colorectal cancer progression and liver metastasis. *Surgery.* 2015; 158(6): 1704–13.
17. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Терпугов А.Л. Серпины в гиперпластических тканях толстой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014; (10): 18–21.
18. Кит О.И., Франциянц Е.М., Никипелова Е.А., Комарова Е.Ф., Козлова Л.С., Таварин И.С. и др. Изменения маркеров пролиферации, неоангиогенеза и системы активации плазминогена в ткани рака прямой кишки. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2015, 114(2): 40–5.
19. Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Агмачиди Д.П., Горбунова Т.А. Ингибиторы протеолиза в ликворе больных злокачественными глиомами после двух видов локальной интраоперационной химиотерапии. *Злокачественные опухоли.* 2014; 3: 15–7.
20. Lindahl T.L., Ohlsson P.I., Wiman B. The mechanism of the reaction between human plasminogen-activator inhibitor 1 and tissue plasminogen activator. *Biochem. J.* 1990; 265(1): 109–13.
21. Suzuki Y., Mogami H., Ihara H., Urano T. Unique secretory dynamics of tissue plasminogen activator and its modulation by plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. *Blood.* 2009; 113(2): 470–8.
22. Suzuki Y., Urano T. Novel situations of endothelial injury in stroke-mechanisms of stroke and strategy of drug development: novel mechanism of the expression and amplification of cell surface-associated fibrinolytic activity demonstrated by real-time imaging analysis. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 116(1): 19–24.
23. Niego B., Medcalf R.L. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2014; 34(8): 1283–96.
24. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediat. Inflamm.* 2015; 2015: 437695. DOI: 10.1155/2015/437695. Review.

REFERENCES

1. Masson V. Roles of serine proteases and matrix metalloproteinases in tumor invasion and angiogenesis. *Bull. Mem. Acad. Roy. Med. Belg.* 2006; 161(5): 320–6.
2. Aïsina R.B., Mukhametova L.I. Structure and functions of plasminogen/plasmin system. *Bioorganicheskaya. khimiya.* 2014; 40(6): 590–605.
3. Asuthkar S., Stepanova V., Lebedeva T., Holterman A.L., Estes N., Cines D.B. et al. Multifunctional roles of urokinase plasminogen activator (uPA) in cancer stemness and chemoresistance of pancreatic cancer. *Mol. Biol. Cell.* 2013; 24(17): 2620–32.
4. Witzel I., Milde-Langosch K., Schmidt M., Karn T., Becker S., Wirtz R. et al. Role of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor mRNA expression as prognostic factors in molecular subtypes of breast cancer. *Onco Targets Ther.* 2014; 7: 2205–13.
5. Huang C., Xie D., Cui J., Li Q., Gao Y., Xie K. FOXM1c promotes

- pancreatic cancer epithelial-to-mesenchymal transition and metastasis via upregulation of expression of the urokinase plasminogen activator system. *Clin. Cancer Res.* 2014; 20(6): 1477–88.
6. Gong L., Liu M., Zeng T., Shi X., Yuan C., Andreasen P.A. et al. Crystal structure of the Michaelis complex between tissue-type plasminogen activator and plasminogen activators inhibitor-1. *J. Biol. Chem.* 2015; 290(43): 25795–804.
 7. Jiang W.G., Sanders A.J., Katoh M., Ungefroren H. et al. Tissue invasion and metastasis: Molecular, biological and clinical perspectives. *Semin. Cancer Biol.* 2015; 244–75.
 8. McMahon B.J., Kwaan H.C. Components of the plasminogen-plasmin system as biologic markers for cancer. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2015; 867: 145–56.
 9. Fontanil T., Mohamedi Y., Esteban M.M., Obaya A.J., Cal S. Polyserase-1/TMPRSS9 induces pro-tumor effects in pancreatic cancer cells by activation of pro-uPA. *Oncol. Rep.* 2014; 31(6): 2792–6.
 10. Halámková J., Kiss I., Tomášek J., Pavlovský Z., Tuček S., Penka M. Significance of urokinase and its inhibitors in the invasiveness and metastasing of malignant tumors. *Vnitř. Lek.* 2012; 58(2): 129–34.
 11. Suh Y.S., Yu J., Kim B.C., Choi B., Han T.S., Ahn H.S. et al. Overexpression of plasminogen activator inhibitor-1 in advanced gastric cancer with aggressive lymph node metastasis. *Cancer Res. Treat.* 2015; 47(4): 718–26.
 12. Yamashita D., Kondo T., Ohue S., Takahashi H., Ishikawa M., Matoba R. et al. miR340 suppresses the stem-like cell function of glioma-initiating cells by targeting tissue plasminogen activator. *Cancer Res.* 2015; 75(6): 1123–33.
 13. Qureshi T., Goswami S., McClintock C.S., Ramsey M.T., Peterson C.B. Distinct encounter complexes of PAI-1 with plasminogen activators and vitronectin revealed by changes in the conformation and dynamics of the reactive center loop. *Protein Sci.* 2016; 25(2): 499–510.
 14. Iwaki T., Urano T., Umemura K. PAI-1, progress in understanding the clinical problem and its aetiology. *Br. J. Haematol.* 2012; 157(3): 291–8.
 15. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N., Thomssen C., Schmitt M. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res.* 2014; 16(4): 428.
 16. Chen H., Peng H., Liu W., Sun Y., Su N., Tang W. et al. Silencing of plasminogen activator inhibitor-1 suppresses colorectal cancer progression and liver metastasis. *Surgery.* 2015; 158(6): 1704–13.
 17. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Kozlova L.S., Terpugov A.L. Serpins in hyperplastic colon tissue. *Ekspierimental'naya i Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2014; (10): 18–21. (in Russian)
 18. Kit O.I., Frantsiyants E.M., Nikipelova E.A., Komarova E.F., Kozlova L.S., Tavarin I.S. et al. Changes in markers of proliferation, neoangiogenesis and plasminogen activation system in rectal cancer tissue. *Ekspierimental'naya Klinicheskaya Gastroenterologiya.* 2015; (2): 40–5.
 19. Kozlova L.S., Frantsiyants E.M., Atmachidi D.P., Gorbunova T.A. Proteolysis inhibitors in the cerebrospinal fluid of patients with malignant gliomas after two kinds of local intraoperative chemotherapy. *Zlokachestvennye opukholi. (J. Malignant tumours).* 2014; (3): 15–7. (In Russian)
 20. Lindahl T.L., Ohlsson P.I., Wiman B. The mechanism of the reaction between human plasminogen-activator inhibitor 1 and tissue plasminogen activator. *Biochem. J.* 1990; 265(1): 109–13.
 21. Suzuki Y., Mogami H., Ihara H., Urano T. Unique secretory dynamics of tissue plasminogen activator and its modulation by plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells. *Blood.* 2009; 113(2): 470–8.
 22. Suzuki Y., Urano T. Novel situations of endothelial injury in stroke-mechanisms of stroke and strategy of drug development: novel mechanism of the expression and amplification of cell surface-associated fibrinolytic activity demonstrated by real-time imaging analysis. *J. Pharmacol. Sci.* 2011; 116(1): 19–24.
 23. Niego B., Medcalf R.L. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2014; 34(8): 1283–96.
 24. Schuliga M. The inflammatory actions of coagulant and fibrinolytic proteases in disease. *Mediat. Inflamm.* 2015; 2015: 437695. DOI: 10.1155/2015/437695. Review.

Поступила 15.03.16

Принята к печати 24.03.16

КАЛЕНДАРЬ КОНГРЕССОВ и КОНФЕРЕНЦИЙ ПО ОНКОЛОГИИ	
Научно-практическая конференция «Рак носоглотки. Современные методы диагностики и лечения»	Сентябрь, 2016, Москва тел.: 8 (499) 324-94-54 e-mail: info@hnonco.ru
XI Конгресс Российского общества онкоурологов	5–7 октября, 2016, Москва тел./факс: +7(495) 645-21-98 e-mail: roou@roou.ru
Конференция «Перспективы диагностики и лечения в онкогинекологии»	16 октября, 2016, Москва тел./факс: 8 (499) 324-90-75 e-mail: kiazoz2@yandex.ru
3-я научно-практическая конференция «Лучевая диагностика в онкологии»	8 ноября, 2016, Москва тел./факс: 8 (499) 324-63-60 e-mail: dolgushinb@mail.ru
XX ежегодный Российский онкологический конгресс	15–17 ноября 2016, Москва тел./факс: 8 (499) 324-92-19 e-mail: nosov@mail.ru