

ISSN 2311-4495
ISSN 2410-5155 (Online)
УДК 612.115.1:616.36-
006:612.085.1

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НА ЭТАПАХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ В ПЕЧЕНЬ

Каплиева И.В., Франциянц Е.М., Трепитаки Л.К.,
Погорелова Ю.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ростовский научно-исследовательский онкологический институт»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Ростов-на-Дону, Россия

Контактная информация:
Каплиева Ирина Викторовна
ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России
14-я линия, д.63,
Ростов-на-Дону, Россия, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 21.11.2016
и принята к печати 13.12.2016.

Резюме

Целью работы явилось изучение динамики плазминогена (ПГ) и содержания/активности его активаторов: урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов, и их ингибитора 1 типа (PAI-1) на этапах экспериментального метастазирования в печень. **Материалы и методы.** Работа выполнена на 44 белых беспородных крысах-самцах. В ткани печени методом ИФА определяли содержание/активность uPA, tPA и PAI-1, методом спектрофотометрии — содержание ПГ. **Результаты.** Перед появлением метастазов (МТС) в печени уменьшались практически все показатели (активность uPA не изменялась). В сформированных МТС, на фоне высокого уровня ПГ, активность его активаторов и PAI-1 была большей, а их содержание — меньшим, чем в параметастатической зоне (ПЗ). МТС, которые вторично метастазировали, характеризовались большей активностью tPA и PAI-1 на фоне меньшей их редукции, при этом в их ПЗ максимально увеличивался ПГ, регистрировалось большее содержание/активность uPA и tPA и меньший уровень PAI-1 на фоне большей его активности. **Выводы.** Подтвержден тот факт, что система активации плазминогена участвует в процессах метастазирования, с другой стороны, выявлены особенности, характерные для метастазирования в печень.

Ключевые слова: метастазирование в печень, система активации плазминогена, крысы

Для цитирования: Трансляционная медицина. 2016; 3 (6): 73–79.

SOME PARAMETERS OF FIBRINOLYTIC SYSTEM IN EXPERIMENTAL LIVER METASTASIS

Kaplieva I.V., Frantsiyants E.M., Trepitaki L.K., Pogorelova Yu.A.

Rostov Research Institute of Oncology

Corresponding author:

Irina V. Kaplieva
Rostov Research Institute of Oncology
14 line, 63,
Rostov-on-Don, Russia, 344037
E-mail: kaplirina@yandex.ru

Received 21 November 2016; accepted
13 December 2016.

Abstract

Aim of the study was an analysis of plasminogen (PG) dynamics and of content/activity of its activators, urokinase (uPA) and tissue (tPA) ones, as well as of their type 1 inhibitor (PAI-1) in experimental liver metastasis. **Material and methods.** The study included 44 white outbred male rats. Levels and activity of uPA, tPA and PAI-1 were identified in liver tissue by the ELISA method, and PG content was studied by spectrophotometry. **Results.** Practically all indices reduced in the liver prior to metastases formation (uPA activity was unchanged). In metastases, while PG level was high, activity of its activators and PAI-1 was higher and their levels — lower than in parametastatic area. Metastases which further metastasize were characterized by a higher tPA and PAI-1 activity with their lower reduction; parametastatic area of such metastases showed the maximal PG increase, higher content/activity of uPA and tPA and lower PAI-1 level with its higher activity. **Conclusions.** The study confirmed the fact that plasminogen activation system is involved in metastatic process and identified some characteristics of liver metastases.

Key words: liver metastases, plasminogen activation system, rats

For citation: Translyatsionnaya meditsina= Translational Medicine. 2016; 3 (6): 73–79.

Введение

Фибринолитическая система играет важную роль как в опухолевом росте, так и в опухолевой прогрессии. В многочисленных исследованиях было показано, что информативными биохимическими признаками «злокачественности» неоплазм являются уровень и соотношение экспрессии различных компонентов системы активации плазминогена в их ткани. Активаторы плазминогена урокиназного (uPA) и тканевого (tPA) типов и их ингибитор PAI-1 являются основными компонентами этой системы. Изменения их уровня и/или активности были выявлены в злокачественных опухолях различной локализации [1, 2].

Оба активатора относятся к семейству сериновых протеаз. Они способствуют превращению плазминогена в плазмин, участвуют в протеоли-

тической деградации внеклеточного матрикса, облегчая инвазию злокачественных клеток внутрь тканей. Являясь частью метастатического каскада, вносят значительный вклад в инвазивный рост, увеличивают проницаемость сосудов и ангиогенез злокачественных опухолей [3]. uPA стал биомаркером и терапевтической мишенью для многих типов рака [1], а его повышенная экспрессия в опухоли коррелирует с плохим прогнозом [2]. Рецепторы для uPA и tPA различны, однако ингибиторы uPA эффективно действуют и на tPA.

PAI-1 — гликопротеин из семейства серпинов, является ключевым негативным регулятором фибринолитической системы и основным ингибитором uPA и tPA, играет существенную роль в регуляции внутри- и внесосудистого фибринолиза путем косвенного ингибирования образования плазмина

из плазминогена. В дополнение к своей основной роли PAI-1 участвует в качестве посредника в других процессах: фиброзе, тромбозе, атеросклерозе, ангиогенезе опухолей, что также значительно модулирует клеточную адгезию или миграцию [4]. PAI-1, как и оба активатора плазминогена, является ключевым фактором в инвазии и метастазировании рака и также используется в качестве прогностического биомаркера [5].

Следовательно, компоненты системы фибринолиза можно рассматривать как надежные маркеры процессов, происходящих в злокачественной опухоли на различных этапах ее роста и метастазирования. Недостаточно изученными в этом плане остаются процессы метастазирования в печень.

Целью данной работы явилось изучение динамики плазминогена, а также содержания некоторых компонентов фибринолитической системы, участвующих в его активации (активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типов, ингибиторов активаторов плазминогена), и их активности в печени на этапах метастазирования в эксперименте.

Материал и методы

Работа выполнена на 44 белых беспородных крысах-самцах массой 180-250 грамм. Крысы содержались на стандартном водно-пищевом режиме по 5 особей в клетке. 1 группа — интактные крысы (7 штук), 2 группа (контроль) — крысы с селезенкой, выведенной под кожу (7 штук), 3 группа (МТС1) — крысы через 1 неделю после введения клеток саркомы 45 (С-45) в селезенку (7 штук), 4 группа (МТС2) — крысы через 2 недели после введения клеток С-45 в селезенку (7 штук), 5 группа (МТС5) — крысы через 5 недель после введения клеток С-45 в селезенку (7 штук), 6 группа (МТС7) — крысы через 7 недель после введения клеток С-45 в селезенку: она подразделяется на 2 подгруппы — МТС7А — крысы только с метастазами в печени (неактивные метастазы) (6 штук) и МТС7Б — крысы с метастазами в печени, которые вторично метастазировали в легкие (активные метастазы) (3 штуки). Для изучения патогенеза гематогенного метастазирования в печень в нашей лаборатории разработана модель, которая воспроизводится путём введения клеток С-45 в селезенку крыс, предварительно выведенную под кожу [6]. Выбраны следующие сроки исследования: 1-2 недели — срок, предшествующий визуальному появлению первичного опухолевого узла в селезенке, 5 недель — срок, предшествующий визуальному появлению метастатических узлов в печени, 7 недель — сформированный метастатический узел в печени. В эксперименте был использован штамм С-45, полученный

из Банка опухолевых штаммов ГУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Предварительно, не менее чем за 3 недели до перевивки С-45, селезенку выводили под кожу по общепринятой методике.

Через 1, 2, 5 и 7 недель от момента введения опухолевых клеток в селезенку крыс декапитировали на гильотине, все процедуры проводили в соответствии с международными правилами работы с животными (European Communities Council Directive, 86/609/EEC).

Печень и МТС выделяли на льду и готовили 10%-ную цитозольную фракцию на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4. Методом ИФА определяли содержание uPA-АГ, tPA-АГ, PAI-1-АГ и их активность (uPA-акт; tPA-акт; PAI-акт) (ТС, USA); методом спектрофотометрии — количество плазминогена (ХромоТех, Россия).

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи параметрического критерия Стьюдента на персональном компьютере посредством программы STATISTICA 10.0 и непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни. Достоверными считали различия между двумя выборками при $p < 0.05$.

Результаты исследования

Как видно из таблицы 1, выведение селезенки под кожу сопровождалось ростом плазминогена в печени в 4,5 раза и увеличением количества tPA-АГ и PAI-1-АГ соответственно в 3,1 раза и в 1,9 раза, при этом PAI-1-акт также увеличивалась в 3,6 раза.

Через 1 неделю (МТС1) после интралиенального введения клеток С-45 в печень, при достоверно не изменившемся уровне плазминогена, в 3,1 раза увеличивалось количество uPA-АГ и уменьшалось содержание tPA-АГ и PAI-1-АГ, а также PAI-1-акт соответственно в 4,7 раза, в 3,0 раза и в 2,7 раза (Табл. 1).

Через 2 недели (МТС2) — перед выходом первичной опухоли в селезенку — в печени регистрировалось дальнейшее нарастание uPA-АГ, в результате его концентрация в ткани становилась в 8,5 раза и в 2,8 раза выше, чем у контрольных крыс и крыс из группы МТС1 (Табл. 1). Уровни tPA-АГ и PAI-1-АГ вместе с PAI-1-акт после предварительного снижения на 1-й неделе на 2-й неделе, также, как и uPA-АГ — увеличивались и становились в 18,2 раза, в 9,7 раза и в 10,8 раза соответственно больше, чем у крыс из группы МТС1 и в 3,9 раза, в 3,3 раза и 4,0 раза больше соответствующих показателей контрольной группы животных (Табл. 1).

Через 5 недель (МТС5) — перед выходом метастатических узлов в печень — на фоне редукции плазминогена (в 1,2 раза) в ней уменьшались значения практически всех показателей: uPA-АГ, tPA-

Таблица 1. Динамика показателей фибринолитической системы в печени на этапах метастазирования в ней саркомы 45

Фибринолитические факторы		uPA		tPA		PAI-1		плазминоген (%)		
		АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)	АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)	АГ (нг/гр тк)	акт × 10 ⁻³ (Ед/гр тк)			
Группы	Интактные		8,79 ± 1,75	44,29 ± 2,02	16,20 ± 0,66	1,03 ± 0,07	26,37 ± 0,94	11,85 ± 1,20	9,05 ± 2,45	
	Контроль		5,71 ± 1,45	37,14 ± 1,84	50,61 ± 12,32 _{↑*}	0,99 ± 0,07	48,92 ± 5,64 _{↑*}	42,30 ± 8,28 _{↑*}	40,40 ± 9,47 _{↑*}	
	МТС	1	17,60 ± 1,65 _{↑*,↑+}	40,83 ± 3,27	10,85 ± 4,35 _{↓+}	0,82 ± 0,18	16,55 ± 3,53 _{↓*,↓+}	15,59 ± 2,91 _{↓+}	30,18 ± 1,68 _{↑*}	
		2	48,54 ± 4,54 _{↑*,↑+,↑1}	40,00 ± 2,58	197,14 ± 47,52 _{↑*,↑+,↑1}	0,97 ± 0,10	159,80 ± 11,41 _{↑*,↑+}	168,17 ± 27,37 _{↑*,↑+}	30,93 ± 9,39	
		5	9,82 ± 2,89 _{↓2}	44,00 ± 2,45	22,87 ± 8,79 _{↓+,↓2}	0,30 ± 0,10 _{↓*,↓1,2}	46,79 ± 5,12 _{↑*,↓1,↓2}	32,22 ± 3,47 _{↑*,↓1,↓2}	24,26 ± 1,95 _{↑*,↓1}	
	7	А	МТС	8,49 ± 0,95 _{↓1,↓2}	419,60 ± 0,04 _{↑*,↑+,↓2,5}	0,81 ± 0,06 _{↓*,↑+,↓2,5}	1,23 ± 0,24 _{↑5}	0,56 ± 0,07 _{↓*,↑+,↓2,5}	47,87 ± 6,15 _{↑*,↓1,5,↓2}	89,95 ± 7,31 _{↑*,↑+,↓2,5}
				13,66 ± 1,52 _{↓2,↑МТС}	25,0 ± 0,04 _{↑*,↑+,↓2,5,МТС}	2,13 ± 0,12 _{↓*,↑+,↓2,5,↑МТС}	1,11 ± 0,61 _{↑5}	132,17 ± 13,86 _{↑*,↑+,↓1,5,МТС}	6,05 ± 0,57 _{↓*,↑+,↓2,5,МТС}	37,30 ± 1,67 _{↑*,5,↓МТС}
		Б	МТС	13,34 ± 1,80 _{↓2}	414,30 ± 0,02 _{↑*,↑+,↓2,5}	1,39 ± 0,15 _{↓*,↑+,↓2,5,↑7А}	4,28 ± 0,57 _{↑*,↑+,↓2,5,7А}	11,15 ± 1,64 _{↓*,↑+,↓2,5,↑7А}	86,05 ± 10,43 _{↑*,↑+,↓1,5,7А}	89,14 ± 1,20 _{↑*,↑+,↓1,2,5}
				ПЗ	20,09 ± 1,54 _{↓2,↑МТС,↑7А}	50,0 ± 0,03 _{↓МТС,↑7А}	3,27 ± 0,41 _{↓*,↑+,↓2,5,↑МТС,7А}	2,79 ± 0,30 _{↑*,↑+,↓2,5,7А,↓МТС}	5,02 ± 0,66 _{↓*,↑+,↓2,5,МТС,7А}	14,68 ± 2,06 _{↓+,↓2,5,МТС,↑7А}

Примечание к таблице: * — достоверные отличия от интактных крыс, + — достоверные отличия от крыс с подкожно введенной селзенкой, 1 — достоверные отличия от крыс через 1 неделю после перевивки С45 в селезенку, 2 — достоверные отличия от крыс через 2 недели после перевивки С45 в селезенку, 5 — достоверные отличия от крыс через 5 недель после перевивки С45 в селезенку, мтс — достоверные отличия перифокальной зоны от метастазов печени у крыс, 7А — достоверные отличия метастазов и перифокальных зон друг от друга у крыс без и с вторичными метастатическими отсевами в легкое через 7 недель после перевивки С45 в селезенку.

АГ — антиген — количественное содержание компонентов фибринолитической системы, акт — активность компонентов фибринолитической системы, МТС — метастаз, ПЗ — параметастатическая зона

АГ, tPA-акт, PAI-1-АГ, PAI-1-акт соответственно в 4,9 раза, в 8,6 раза, в 3,2 раза, в 3,4 раза, в 5,2 раза относительно МТС 2. При этом uPA-АГ, PAI-1-АГ и PAI-1-акт возвращались к контрольным цифрам, а tPA-АГ и tPA-акт становились ниже, чем в контроле соответственно, в 2,2 раза и в 3,3 раза (Табл. 1).

Через 7 недель (МТС7) — в период сформированных МТС в печени — в самих МТС регистрировался высокий уровень плазминогена — он был в 3,7 раза больше, чем в печени у крыс из группы МТС5 и в 2,2 раза больше, по сравнению с контрольной печенью (Табл. 1). Уровень uPA-АГ при этом соответствовал контрольным цифрам, а его активность увеличивалась впервые за весь период наблюдения — более чем в 9,0 раз (Табл. 1). Количество tPA-АГ и PAI-1-АГ было низким. Концентрация tPA-АГ в неактивном МТС была в 28,2 раза ниже, а в активном МТС — в 16,5 раза ниже, чем в печени крыс из группы МТС5; а концентрация PAI-1-АГ в неактивном МТС была в 83,6 раза ниже, а в активном МТС в 4,2 раза ниже, чем в печени крыс из группы МТС5 и при этом достоверно не отличалась от показателя крыс из группы МТС1. tPA-акт и PAI-1-акт в неактивных МТС соответствовала уровню контрольной ткани печени, в активных МТС — была высокой: tPA-акт была в 4 раза больше, чем в контроле, PAI-1-акт — в 2 раза (Табл. 1).

В параметастатических зонах (ПЗ) величина плазминогена зависела от активности МТС: в неактивных МТС его уровень был в 1,5 раза, а в активных МТС — в 4,9 раза выше, чем аналогичный показатель печени у крыс из предыдущего срока наблюдения. В результате в ПЗ активных МТС содержание плазминогена было в 3,2 раза больше, чем в ПЗ неактивных МТС (Табл. 1). Содержание uPA-АГ в ПЗ у крыс с неактивными МТС печени также, как и в их МТС, достоверно не отличалось от контрольных животных, в то время как у крыс с активными МТС — было 1,5 раза больше. При этом уровень uPA-АГ в ПЗ у всех животных был больше, чем в метастатическом узле: у крыс из группы МТС7А — в 1,6 раза, из группы МТС7Б — в 1,5 раза (Табл. 1). uPA-акт в ПЗ неактивных МТС была более чем в 1,5 раза меньше, чем у контрольных животных и животных из групп МТС1, МТС2, МТС5. У крыс с активными МТС этот показатель был в 2 раза больше, чем у крыс с неактивными МТС и при этом достоверно не отличался от крыс из других групп (Табл. 1). Содержание tPA-АГ также, как и uPA-АГ, в ПЗ было выше, чем в МТС: при МТС7А — в 2,9 раза, при МТС7Б — в 2,4 раза. Величина этого показателя в ПЗ, как и в самих метастатических узлах, у крыс с активными МТС была в 1,5 раза более значительной (Табл. 1). tPA-акт в ПЗ неактивных МТС соответствовала ис-

ходным значениям, характерным для печени крыс с подкожно выведенной селезенкой. В то же время в ПЗ активных МТС tPA-акт была высокой, однако в 2,5 раза меньше, чем в самих метастатических узлах (Табл. 1). PAI-1-АГ в ПЗ неактивных МТС был, как и у крыс из группы МТС2 — максимальным, и в 236 раза больше, чем в самом метастатическом узле. PAI-1-АГ в ПЗ активных МТС был, напротив, в 2,2 раза меньше, чем в метастатическом узле и в 26,3 раза меньше, чем в ПЗ неактивного МТС (Табл. 1). PAI-1-акт в ПЗ была меньше, чем в метастатических узлах: у крыс из группы МТС7А — в 7,9 раза, у крыс из группы МТС7Б — в 5,9 раза и соответственно в 5,3 раза и в 2,2 раза меньше, чем в печени у крыс из группы МТС5. Кроме того, PAI-1-акт ПЗ активных МТС была в 2,4 раза значительнее, чем неактивных (Табл. 1).

Обсуждение результатов

Выведение селезенки под кожу вызывало изменение количества и активности некоторых компонентов фибринолитической системы в печени: рост уровня плазминогена и tPA-АГ в сочетании с увеличением содержания и активности PAI-1. Причиной таких сдвигов могло быть изменение сосудистой архитектоники печени с активацией неопангенеза в ней, вследствие дислокации селезенки. На это указывало увеличение именно тканевого активатора плазминогена. Известно, что tPA — продукт преимущественно эндотелиальных клеток сосудов [7].

1–2 неделя после интралиенального введения клеток С-45 — период, предшествующий «выходу» первичной опухоли в селезенке, характеризовался отсутствием визуальных изменений ткани печени, однако в ней регистрировались изменения содержания без/с изменением активности тех или иных компонентов системы активации плазминогена, при этом уровень самого плазминогена достоверно не отличался от контроля. Так, нами установлено постепенное количественное увеличение uPA-АГ в печени, максимально — перед выходом опухолевого узла в селезенке. Стимулировать синтез uPA мог VEGF через экспрессию протоонкогена c-ets-1 [8]. Рост VEGF А в печени с 1-й недели опухолевого роста в селезенке был обнаружен нами ранее [9]. Количественная динамика tPA-АГ и PAI-1-АГ была практически одинаковой — уменьшение содержания после введения опухолевых клеток в селезенку и значительный рост на 2-й неделе развития онкопроцесса в организме. Несмотря на то, что уровни и uPA-АГ и tPA-АГ изменялись в печени через 1–2 недели после интралиенального введения клеток С-45, оба активатора плазминогена там не «работали». На это указывала их стабильная ак-

тивность, характерная для ткани печени контрольных животных, с 1-й по 2-ю неделю эксперимента. В тоже время PAI-1-акт соответствовала его количественной динамике: на 1-й неделе — уменьшалась, на 2-й неделе — увеличивалась.

5-я неделя — период, предшествующий «выходу» МТС в печени, характеризовался изменением окраски ткани печени с чередованием темных и светлых участков её паренхимы и уменьшением содержания и активности практически всех показателей, кроме uPA-акт, которая оставалась без изменений. Содержание uPA-АГ в печени могло уменьшаться вследствие увеличения концентрации кортизола в органе [10]. Этот факт был выявлен нами в параллельно проводимых исследованиях. Снижение уровней tPA-АГ и PAI-1-АГ после их максимального увеличения в печени на 2-й неделе эксперимента совпадало и с динамикой uPA-АГ. Известно, что PAI-1, tPA и uPA оказывают взаимное влияние друг на друга [12]. Положительная корреляция между tPA и PAI-1, uPA и PAI-1 была выявлена в МТС аденокарциномы толстого кишечника [13]. Однако, в отличие от uPA-акт, которая оставалась стабильной, tPA-акт и PAI-1-акт уменьшались вместе с их количественной редукцией. В этих процессах мог участвовать пепстатин. Установлено, что он ингибирует активность tPA, при этом не изменяя активность uPA [14]. Уменьшение количества плазминогена в печени перед «выходом» в ней МТС могло быть обусловлено торможением его синтеза. Известно, что печень является основным местом синтеза плазминогена в организме.

7-я неделя — период сформированных МТС в печени — характеризовался как однотипными сдвигами в системе активации плазминогена, типичными для процесса метастазирования в печень, так и особенностями, зависящими от активности печеночного МТС. Для всех крыс с МТС было характерно увеличение уровня плазминогена и в метастатических узлах — равнозначно, вне зависимости от активности МТС, и в их ПЗ, больше — в активных МТС, вероятно, вследствие активации его синтеза. В метастатических узлах при уровне uPA-АГ, достоверно не отличающемся от значений этого показателя в печени контрольных животных, его активность увеличивалась почти в 10 раз. Известно, что uPA играет важную роль в процессах метастазирования [11]. Количественная динамика tPA-АГ и PAI-1-АГ в сформированных МТС печени была идентичной — значительное снижение в метастатических узлах, больше — в «неактивных». В ПЗ tPA-АГ также, как и в метастатических узлах — уменьшался. При этом активность показателя увеличивалась только в активных МТС — больше в узле, чем в ПЗ. На уровень

и активность активаторов плазминогена могли влиять эстрогены, увеличенный уровень которых регистрировался нами в СК практически на всех этапах опухолевого роста и метастазирования: эстрогена — через 1 неделю эксперимента, с максимумом — через 2 недели и эстрадиола — в период сформированных МТС в печени. По данным некоторых авторов, uPA и tPA являются эстроген-регулируемыми белками [15]. В сформированных МТС на фоне выраженной количественной редукции PAI-1-АГ его активность значительно увеличивалась. При этом в неактивных МТС в большей степени уменьшалось содержание PAI-1-АГ, а в активных — в большей степени увеличивалась его активность. В ПЗ у крыс с неактивными МТС PAI-1-АГ увеличивался, с активными — уменьшался, в большей степени, чем в МТС. PAI-1-акт в ПЗ уменьшалась, значительно — у крыс с неактивными МТС. Избыточная экспрессия PAI-1 ассоциируется с высоким риском развития раковых МТС [12]. Установлено, что внеклеточную протеолитическую активность плазминогена опосредованно через PAI-1 протеолиз в условиях гипоксии (кислая среда), формируемой в опухолевой ткани, вызывает катепсин Д, тем самым запуская протеолитический каскад, способствующий инвазии и метастазированию раковых клеток [14].

Таким образом, в эксперименте нами с одной стороны подтвержден тот факт, что система активации плазминогена участвует в процессах метастазирования, с другой стороны, выявлены особенности, характерные для метастазирования в печень.

«Выходу» МТС в печени предшествует редукция плазминогена и его активаторов: uPA-АГ, tPA-АГ, и PAI-1-АГ, в сочетании со снижением tPA-акт и PAI-1-акт.

Сформированные МТС в печени имеют высокий уровень плазминогена и высокую активность его активаторов и PAI-1 в метастатическом узле. Активность uPA, tPA, PAI-1 в МТС — больше, а их содержание (кроме PAI-1 в «активных» МТС) — меньше, чем в ПЗ.

Активные МТС характеризуются большими tPA-акт и PAI-1-акт в метастатическом узле (для tPA — максимальной) на фоне менее выраженной их редукции; а также максимальным увеличением уровня плазминогена, большим содержанием и активностью uPA и tPA, меньшим уровнем PAI-1 на фоне большей его активности в ПЗ.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Stepanova V, Jayaraman PS, Zaitsev SV, et al. Urokinase-type Plasminogen Activator (uPA) Promotes Angiogenesis by Attenuating Proline-rich Homeodomain Protein (PRH) Transcription Factor Activity and De-repressing Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Receptor Expression. *J Biol Chem.* 2016;291(29):15029-15045.
2. Gladysz R, Adriaenssens Y, De Winter H, et al. Discovery and SAR of Novel and Selective Inhibitors of Urokinase Plasminogen Activator (uPA) with an Imidazo[1,2-a]pyridine Scaffold. *J Med Chem.* 2015;58(23): 9238-9257.
3. VanAcker A, Louagie E, Filtjens J, et al. The role of Ly49E receptor expression on murine intraepithelial lymphocytes in intestinal cancer development and progression. *Cancer Immunol Immunother.* 2016;65(11):1365-1375.
4. Rouch A, Vanucci-Bacqué C, Bedos-Belval F, Baltas M. Small molecules inhibitors of plasminogen activator inhibitor-1 — an overview. *Eur J Med Chem.* 2015;92:619-36.
5. Vangestel C, Thomae D, Van Soom J, et al. Preclinical evaluation of [(111) In]MICA-401, an activity-based probe for SPECT imaging of in vivo uPA activity. *Contrast Media Mol Imaging.* 2016.
6. Kit OI, Frantsiyants EM, Kaplieva IV, et al. Approaches to obtain liver metastasis in vitro. *Bulleten eksperimentalnoi biologii i medicini = Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2014. 157 (6):745-747. In Russian [Кит О.И., Франциянц Е.М., Каплиева И.В. и др. Способ получения метастазов печени в эксперименте. *Бюл.экспер.биол. и мед.* 2014. 157 (6): 745-747].
7. Greer JP. *Wintrobe's Clinical Hematology*, 12th Edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins Health, 2008; 577-578.
8. Gershtein ES, Kushlinskiy DN, Adamyan LV, Ognerubov NA. Vascular endothelial growth factor — clinically valuable marker in malignant neoplasm. *Vestnik Tambovskogo universiteta = Bulletin of Tambov University.* 2014. 19(1):10-20. In Russian [Герштейн Е.С., Кушлинский Д.Н., Адамян Л.В., Огнерубов Н.А. Фактор роста эндотелия сосудов — клинически значимый показатель при злокачественных новообразованиях. *Вестник Тамбовского Государственного Университета.* 2014. 19(1): 10 — 20].
9. Frantsiyants EM, Kaplieva IV, Trepitaki LK, Pogorelova YuA, Gorina II. Local level of neoangiogenesis factors in dynamics of experimental metastatic process in liver. *Eksperiment. i klin. Gastroenter. = Experimental and clinical gastroenterology.* 2014. 112 (12): 56-60. In Russian [Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Трепитаки Л. К. и др. Локальный уровень факторов неоангиогенеза в динамике экспериментального метастатического процесса в печени. *Экспер. и клин. Гастроэнтер.* 2014; 112 (12): 56-60].
10. Drebert Z, MacAskill M, Doughty-Shenton D, et al. Colon cancer-derived myofibroblasts increase endothelial cell migration by glucocorticoid-sensitive secretion of a pro-migratory factor. *Vascul Pharmacol.* 2016 Oct 4. pii: S1537-1891(16)30137-30139.
11. Zha X, Diaz R, Franco JJ, et al. Inhibitors of urokinase type plasminogen activator and cytostatic activity from crude plants extracts. *Molecules.* 2013 Jul 26;18(8):8945-8958.
12. Qureshi T, Goswami S, McClintock CS, Ramsey MT, Peterson CB. 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.
13. Razik E, Kobierzycki C, Grzegorzolka J, et al. Plasminogen Activation System in Rectal Adenocarcinoma. *Anticancer Res.* 2015;35(11):6009-6015.
14. Maynadier M, Farnoud R, Lamy PJ, et al. Cathepsin D stimulates the activities of secreted plasminogen activators in the breast cancer acidic environment. *Int J Oncol.* 2013;43(5):1683-1690.
15. Bouris P, Skandalis SS, Piperigkou Z, et al. Estrogen receptor alpha mediates epithelial to mesenchymal transition, expression of specific matrix effectors and functional properties of breast cancer cells. *Matrix Biol.* 2015;43:42-60.

Информация об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, к.м.н., с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ;

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ;

Трепитаки Лидия Константиновна, н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ;

Погорелова Юлия Александровна, к.б.н., н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ.

Author information:

Irina V. Kaplieva, PhD, senior researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Elena M. Frantsiyants, Dr.Sc., professor, head of the Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Lidia K. Trepitaki, researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology;

Yulia A. Pogorelova, PhD, researcher, Laboratory of Malignant tumor pathogenesis study, Rostov Research Institute of Oncology.