

# Уровень сериновых протеаз в ткани опухолей ЯИЧНИКОВ

Каирбаева М.Ж.<sup>1</sup>, Никогосян С.О.,<sup>2</sup> Кушлинский Н.Е.<sup>2</sup>

Казахстанский медицинский университет, Алматы<sup>1</sup>

Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва<sup>2</sup>

## Уровень сериновых протеаз в ткани опухолей яичников

Каирбаева М.Ж.<sup>1</sup>, Никогосян С.О.,<sup>2</sup> Кушлинский Н.Е.<sup>2</sup>, Карапетян В.Л.<sup>2</sup>

Казахстанский медицинский университет, Алматы<sup>1</sup>  
Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина, Москва<sup>2</sup>

**Цель.** Определить уровень сериновых протеаз в ткани доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников.

**Материалы и методы исследования.** Уровень сериновых протеаз определяли в ткани обоих яичников 95 больных, uPA – также в ткани большого сальника. Полученные результаты сопоставляли с данными гистологического исследования.

**Результаты.** Активатор плазминогена урокиназного типа обнаружен во всех образцах опухолевой ткани яичников и большого сальника. Его содержание колебалось в широких пределах: от 0,1 до 6,79 нг/мг белка. При

**Мақсаты:** Аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеуден кейінгі нәтижелерін, оның сатысына, ота емінің көлеміне, гистологиялық құрылымына, ісіктің пісіп жетілуіне, химиотерапия жобасына сай сараптау.

**Зерттеу нысандары:** Аналық бездің қатерлі ісігінің бастапқы сатысына шалдыққан 90 науқастың емдеу нәтижелері зерттелді. Ісіктің таралуына орай I-сатысымен 63 науқас, ал IIa-сатысымен 7 науқас.

**Нәтижелері:** I- сатысымен жалпы бес жылдық өміршеңдігі 75,7±7,8% болса, IIa- сатысымен – 41,1±12,7%( $p < 0,00001$ ) болды. Осы бес жылдық өршуіс кезеңінің арақатынасы 60,4±9,0% және 38,7±10,7%. Радикальды ота емі жасалған науқастардың тобындағы бес жылдық өршуіс және өміршеңдігі 68,7% мен 68% болып шықты. Азға сақтаушы ота емінен кейінгі өміршеңдік көрсеткіштері 92% және 93,2% болды. Бесжылдық өршуіс өміршеңдігін сараптау көрсетуі бойынша, адьювантты монокимиотерапияны қолданғанда өміршеңдігі мынаған тең – 66,6%, CMF жүйесінде – 65,8%, платина препараттары жүйесінде – 75,1% ( $p > 0,05$ ). Бес жылдық өршуіс өміршеңдігін сараптай отырып, ісіктің пісіп жетілуі дәрежесіне, ісіктің жоғары және әлсін дәрежелілігінің айғағына сай - өміршеңдік мынаған тең – 77,4%, төмен дәрежелі пісіп жетілуінде – 50,3%( $p = 0,002$ ). Аналық бездің қатерлі ісігінің бесжылдық өршуіс өміршеңдігі 54,8±11,4%, жыныс белдеуі байламы ісігінде - 100%, гермиогенді құрылымды ісікте - 43,1±20,1% тең. Жалпы өміршеңдігінің арақатынасы 65,3±10,6%; 100%; 68,9±20% болды.

**Біздің зерттеу мәліметтері бойынша,** аналық бездің қатерлі ісігінің ерте кезеңіндегі емдеудің кейінгі нәтижелеріне әсер ететін қағидалар: ауру сатысы, ісіктің гистологиялық құрылымы, ісіктің пісіп жетілуі.

сравнении среднего уровня этого фермента в опухолях яичников и в нормальной ткани оказалось, что содержание uPA в цитозолях постепенно увеличивается по мере увеличения злокачественности опухолей. Подобная тенденция наблюдается и при изучении колебаний концентрации PAI-1 в зависимости от нарастания степени злокачественности опухолей.

**Заключение:** Данные проведенного исследования указывают на то, что сериновые протеазы определяются в ткани нормальных и опухолевоизмененных яичников. Самая высокая активность uPA констатирована в клетках злокачественных новообразований, независимо от гистологической структуры. Активность uPA нарастает по мере усиления степени злокачественности новообразований яичников, и может рассматриваться в качестве тканевого маркера при раке яичников (от 0,07 нг/мг белка ткань нормально яичника, доброкачественных опухолей – 0,16, пограничных – 0,25, первичного рака – 0,45 и метастатического рака – 0,70 нг/мг белка).

*Serine protease level in tissue of ovarian cancer.*

*M.Zh.Kairbaeva<sup>1</sup>, S.O.Nikogosjan<sup>2</sup>, Kushlinsky N.E.<sup>2</sup>*

*The Kazakhstan Medical University, Almaty<sup>1</sup>*

*The Russian Oncological Scientific Centre named by N.N.Blohin, Moscow<sup>2</sup>*

**The purpose.** To define serine protease level in tissue of ovarian benign tumor, boundary and malignant ovarian tumors.

**Materials and research methods.** Serine protease level defined in tissue of both ovaries of 95 patients, uPA – also in tissue of the big epiploon. The received results compared with the data of histological research.

**Results.** The urokinase-type plasminogen activator was found out in all samples of tissue of ovarian tumors and the big epiploon. Its maintenance fluctuated largely: from 0,1 to 6,79 ng/mg of fiber. At comparison of an average level of this enzyme in ovarian tumours and in a normal fabric it has appeared that the maintenance uPA in cytosols gradually increases in process of increase tumors malignancy. The similar tendency is observed and at studying of fluctuations concentration PAI-1 depending on degree increase tumors malignancy.

**The conclusion:** the Data of the conducted research specifies that serine protease is defined in normal and tumor modified tissue of ovaries. The highest activity uPA is ascertained in cages of malignant new growths, irrespective of histological structure. Activity uPA accrues in process of degree strengthening malignancy new growths ovaries, and can be considered as tissue marker at ovarian cancer (from 0,07 ng/mg of fiber tissue of normal ovary, benign tumor – 0,16, boundary – 0,25, primary cancer – 0,45 and metastatic cancer – 0,70 ng/mg of fiber).

Злокачественные новообразования гонад относятся к числу агрессивных форм рака, отличающихся быстрым стихийным развитием путем имплантационного роста, возникновением гематогенных и лимфогенных метастазов. Соответственно большое внимание многими исследователями уделяется протеолитическим способностям злокачественных новообразований яичников к инвазии и метастазированию. В последние годы внимание многих онкологов привлечено к системе активации сериновой протеазы – плазмина [1,2]. Он ответственен за лизис тромбов и различных компонентов внеклеточного матрикса. В норме в сыворотке крови содержится эулобулин под названием пламиноген. В результате активации этого белка образуется плазмин. Превращение пламиногена в плазмин осуществляется протеазами двух типов: активаторами пламиногена урокиназного типа (uPA) и тканевого типа (tPA). Активность uPA и tPA регулируется в основном специфическими ингибиторами пламиногена – серпинами (название “серпины” произошло от сокращения *serp*ine *proteinase inhibitor*, PAI). В настоящее время известны ингибиторы двух типов: PAI-1 и PAI-2. Считается, что эти ферменты играют особую роль в процессе разрушения субстратов внеклеточного матрикса и, следовательно, в процессе инвазии и метастазирования злокачественных опухолей. Клинические исследования указывают на высокую прогностическую значимость уровня uPA, tPA или их ингибиторов при раке желудка, молочной железы, легкого, колоректального рака [3,4,5,6]. Результаты предварительных исследований свидетельствуют, что изучение компонентов системы активации пламиногена при опухолях яичников весьма перспективно с клинической точки зрения [7,8,9].

## Цель

Определить уровень сериновых протеаз в ткани доброкачественных, пограничных и злокачественных опухолей яичников.

## Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторное исследование проведено 95 больными опухолями яичников, находившимся на обследовании и лечении в отделении гинекологии РОНЦ им. Н. Н. Блохина с 1998 - 2002 годы. Возраст больных варьировал от 26 до 77 лет (медиана - 50). Уровень сериновых протеаз определяли в ткани обоих яичников, а uPA – также в ткани большого сальника. Концентрацию uPA, PAI-1 и tPA определяли иммуноферментным методом (ELISA). Определение проводили с помощью стандартных наборов реактивов. Полученные результаты сопоставляли с данными гистологического исследования. В качестве контрольной группы исследованы ткани гистологически неизмененных яичников 14 здоровых женщин, погибших от случайных причин.

Из 95 больных, включенных в исследование: 40 больных первичным и 13 метастатическим раком, 23 больных – пограничными и 19 – доброкачественными опухолями яичников. По микроскопической структуре как рак, так и пограничные и доброкачественные опухоли соответствовали ведущим формам эпителиальных новообразований. Так, серозная цистаденокарцинома была у 26, муцинозная цистаденокарцинома – у 3, эндометриодная аденокарцинома – у 6. В 5 случаях опухоль исходила из полового тяжа. У 7 больных яичники были поражены метастазами рака желудка и толстой кишки, а у 6 – рака молочной железы.

Таблица 1. Концентрация uPA, PAI-1, tPA в ткани опухолей яичников (нг/мг белка,  $M \pm m$ , медиана, диапазон колебаний)

Тип опухоли	Абс. число	Концентрация uPA, PAI-1, tPA		
		uPA	PAI-1	tPA
Первичный рак яичников	40	0,87±0,19 (0,45) 0,01 – 6,52	2,49±0,62 (3,07) 0,64 – 3,18	0,76±0,20 (0,77) 0,29 – 1,2
Метастатический рак яичников	13	0,67±0,19 (0,70) 0,30 – 0,99	1,84±0,15 (1,25) 0,25 – 2,48	1,35±0,12 (0,54) 0,23 – 1,44
Пограничные опухоли	23	0,33±0,13 (0,25) 0,15 – 0,58	2,30±0,38 (1,25) 0,34 – 3,03	2,43±0,48 (1,82) 0,35 – 3,41
Доброкачеств. опухоли	19	0,65±0,36 (0,16) 0,0 – 6,79	1,40±0,50 (1,40) 0 – 3,20	2,63±0,82 (2,20) 0,73 – 6,4
Неизменная ткань яичников (контр. группа)	14	0,10±0,02 (0,07) 0,01 – 0,02	0,83±0,12 (0,63) 0,00 – 1,55	3,02±0,23 (3,0) 0,55 – 7,68

Таблица 2. Концентрация uPA в цитозолях злокачественных опухолей яичников в зависимости от гистологической структуры (нг/мг белка)

Гистологич. структура опухоли	Абс. число	Концентрация uPA		
		$M \pm m$	Медиана	Диапазон колебаний
Серозная цистаденокарцин.	26	1,07±0,28	0,66	0,64 – 6,52
Муцинозная цистаденокарцин.	3	0,56±0,24	0,39	0,25 – 1,03
Эндометриодная аденокарцинома	6	0,30±0,20	0,13	0,01 – 1,28
Другие типы опухолей	5	0,69±0,33	0,42	0,20 – 2,00

Примечание \*: различия статистически недостоверны,  $p > 0,05$ .

Серозная пограничная опухоль была у 14 женщин, эндометриодная пограничная опухоль – у 6 и муцинозная – у 3. В 11 случаях доброкачественная опухоль по гистологической структуре соответствовала серозной цистаденоме и в 8 – эндометриодной кисте.

Активатор пламиногена урокиназного типа обнаружен во всех образцах опухолевой ткани яичников и большого сальника. Его содержание колебалось в широких пределах: от 0,1 до 6,79 нг/мг белка. При сравнении среднего уровня этого фермента в опухолях яичников и в нормальной ткани оказалось, что содержание uPA в цитозолях постепенно увеличивается по мере увеличения злокачественности опухолей (таблица 1). Эта корреляция более наглядно прослеживается при сравнении медиан. В этом случае различия значений уровня uPA статистически достоверны ( $p = 0,006$ ; тест Крускала – Уоллиса). Обращает на себя внимание то, что самый высокий показатель медианы концентрации uPA (0,70 нг/мл белка) обнаружен в ткани метастатически пораженных яичников опухолями другого тканевого происхождения.

Подобная тенденция наблюдается и при изучении колебаний концентрации PAI-1 в зависимости от нарастания степени злокачественности опухолей. В отличие от uPA, концентрация PAI-1 у больных с пограничными и доброкачественными опухолями превышала норму в меньшей степени ( $p > 0,05$ ), и разница между ними оказалась недостоверной. Уровень PAI-1 в цитозолях злокачественных опухолей превышал норму почти в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Наряду с этим концентрация tPA была самой низкой в цитозолях первичного рака и нарастала по мере уменьшения степени злокачественности опухоли. При этом его концентрация в цитозолях первичного рака не отличалась от метастатического ( $p > 0,05$ ).

Статистический анализ не выявил заметной взаимосвязи между уровнем uPA и гистологической структурой злокачественных опухолей ( $p > 0,05$ ) (таблица 2). Содержание

uPA в цитозолях серозной опухоли было в 1,5 – 3 раза выше, чем в опухолях другого гистологического строения, однако различия статистически оказались недостоверны.

## Заключение

Данные проведенного исследования указывают на то, что сериновые протеазы определяются в ткани нормальных и опухолевоизмененных яичников. Самая высокая активность uPA констатирована в клетках злокачественных новообразований, независимо от гистологической структуры. Активность uPA нарастает по мере усиления степени злокачественности новообразований яичников, и может рассматриваться в качестве тканевого маркера при раке яичников (от 0,07 нг/мг белка ткань нормально яичника, доброкачественных опухолей – 0,16, пограничных – 0,25, первичного рака – 0,45 и метастатического рака – 0,70 нг/мг белка).

## Литература

Andreasen P. A., Georg B., Lund L. R., Riccio A., Stacey S. N. Plasminogen activator inhibitors: hormonally regulated serpins. – *Mol. Cell. Endocrinol.* – 1990. – 68. – P. 1-19.  
 Duffy M. J., Maguire T. M., McDermott E. W., O'Higgins N. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer. – *J. Surg. Oncol.* – 1999. – 71. – 2. – P. 130-135.  
 Hoffmann R., Lehmer A., Buresch M., hartung R., Ulm K. Clinical

relevance of urokinase plasminogen activator, its receptor, and its inhibitor in patients with renal cell carcinoma. – *Cancer.* – 1996. – 78. – P. 487-492.

Mulcahy H. E., Duffy M. J., Gibbons P., McCarthy P., Parfrey N.A., O'Donogue D. P., Sheahan K. Urokinase-type plasminogen activator and outcome in duke's B colorectal cancer. – *Lancet.* – 1994. – 344. – P. 583-584.

Cantero D., Friess H., Defiorin J., Zimmermann A., Bründler M-A., Riesle E. Enhanced expression of urokinase plasminogen activator and its receptor in pancreatic carcinoma. – *Br. J. Cancer.* – 1997. – 75. – 3. – P. 388-395.

Duffy M. J., Reilly D., Nolan N., O'Higgins N., Fennelly J. J., Andreasen P. Urokinase plasminogen activator, a strong and independent prognostic marker in breast cancer. – *Fibrinolysis.* – 1992 9 (suppl. 4). – P. 55-57.

Chambers S.K., Ivins C.M., Carcangiu M. L. Plasminogen activator inhibitor-1 is an independent poor prognostic factor for survival in advanced stage epithelial ovarian cancer patients. – *Int. J. Cancer.* – 1998 – 79-5 – P. 449-54.

Van der Burg M. E. L., Henzen-Logmans S. C., Berns E. M. J. J., van Putten W. L. J., Klijn J. G. M. Expression of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1 in benign, borderline, malignant primary and metastatic ovarian tumors. – *Int. J. Cancer.* – 1996. – 69. – P. 1-5.

Borgfeldt C., Casslén B., Liu C. L., Hansson S., Lecander I., Astedt B. High tissue content of urokinase plasminogen activator (u-PA) is associated with high stromal expression of u-PA mRNA in poorly differentiated serous ovarian carcinoma. – *Int. J. Cancer.* – 1998. – 79. – 6. – P. 588-95.

## Правила оформления рукописей для журнала «Онкология и радиология Казахстана»

- Формат рукописи - А4.
- Текст должен быть написан в программе Word с использованием шрифта Times New Roman, кеглем 14, с пробелами полуторными.
- Статья подается на CD-диске со вкладышем, на котором обозначается имя автора и название статьи.
- Объем рукописи: научная статья - до 5 стр, случай из практики - 3-4 стр.; обзор, лекция - не более 8 стр.
- Список литературы - минимально необходимый.
- Рукопись визируется руководителем учреждения (кафедры), научным руководителем, скрепляется печатью.
- К рукописи прилагается резюме на казахском, русском, английском языках, ключевые слова, УДК.
- В конце рукописи - сведения об авторах: степень, должность, количество имеющихся публикаций.
- Адрес, телефоны (можно и мобильный), электронная почта.
- Рукопись подписывается лично автором как свидетельство полной аутентичности данных материала, ответственности автора за содержание рукописи.