

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА В ТКАНИ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА КОЖИ

Франциянц Е.М.¹, Бандовкина В.А.¹, Ларина Н.И.¹, Шатова Ю.С.¹,
Позднякова В.В.¹, Хохлова О.В.¹, Захарова Н.А.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения
Российской Федерации, Ростов-на-Дону, e-mail: xnatali717@mail.ru

Система активации плазминогена играет ключевую роль в поддержании гомеостаза тканей, регулируя фибринолиз, ремоделирование внеклеточного матрикса и базальных мембран. При онкологических заболеваниях её дисрегуляция способствует опухолевой прогрессии, включая инвазию, ангиогенез и метастазирование. Цель исследования: изучение активности и содержания активаторов урокиназного типа, тканевого типа, ингибитора активатора плазминогена и ингибиторов плазмина $\alpha 2$ -антиплазмином и $\alpha 2$ -макроглобулином в ткани опухоли при различных клинических формах базальноклеточного рака кожи. В исследовании участвовали 60 пациентов обоего пола с базальноклеточным раком кожи I–II стадии. Методом иммуноферментного анализа изучено содержание активаторов урокиназного и тканевого типов, ингибитора активатора плазминогена, а также ингибиторов плазмина - $\alpha 2$ -антиплазмина и $\alpha 2$ -макроглобулина в образцах опухоли, перифокальной зоны и условно здоровой кожи. Установлено, что в тканях опухоли у мужчин и женщин повышены уровни активаторов урокиназного и тканевого типов, ингибитора активатора плазминогена, при этом уровень плазмина снижен. У женщин и мужчин с поверхностным типом базальноклеточного рака кожи также отмечено повышение $\alpha 2$ -антиплазмина. В перифокальной зоне изменения были минимальны, за исключением трёх мужчин с солидным типом базальноклеточного рака кожи, у которых выявлено повышение активаторов урокиназного типа и тканевого типов, ингибитора активатора плазминогена и плазмина как в опухоли, так и в перифокальной зоне. У этих пациентов через 12–15 месяцев наблюдались рецидивы. Результаты свидетельствуют о дисбалансе системы активации плазминогена при базальноклеточном раке кожи. Повышенные уровни активаторов урокиназного типа и тканевого типов, ингибитора активатора плазминогена и плазмина в перифокальной зоне могут указывать на расширение метаболического поля опухоли и служить биомаркерами для прогнозирования рецидивов. Полученные данные подчеркивают важность дальнейшего изучения роли фибринолитической системы в патогенезе базальноклеточного рака кожи и разработки персонализированной терапии, направленной на её регуляцию.

Ключевые слова: базальноклеточная карцинома, система активации плазминогена, урокиназа, фибринолитическая система, рецидивирование.

SOME INDICATORS OF THE PLASMINOGEN ACTIVATION SYSTEM IN TISSUES OF VARIOUS FORMS OF BASAL CELL CARCINOMA

Frantsiyants E.M.¹, Bandovkina V.A.¹, Larina N.I.¹, Shatova Iu.S.¹,
Pozdnyakova V.V.¹, Khokhlova O.V.¹, Zakharova N.A.¹

¹FSBI “National Medical Research Center for Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Rostov-on-Don, e-mail: xnatali717@mail.ru

The plasminogen activation system plays a key role in tissue homeostasis by regulating fibrinolysis, extracellular matrix and basement membrane remodeling. In oncological diseases, its dysregulation stimulates tumor progression, including invasion, angiogenesis, and metastasis. Purposes: To study the activity and the levels of urokinase-type and tissue-type plasminogen activators, plasminogen activator inhibitor, and plasmin inhibitors - $\alpha 2$ -antiplasmin and $\alpha 2$ -macroglobulin in tumor tissues of various clinical forms of basal cell carcinoma. The study included 60 patients of both sexes with stage I–II basal cell carcinoma. The levels of urokinase-type and tissue-type plasminogen activators, plasminogen activator inhibitor, $\alpha 2$ -antiplasmin, and $\alpha 2$ -macroglobulin in tumor tissues, perifocal area, and normal skin were measured with enzyme-linked immunosorbent assay. Urokinase-type and tissue-type plasminogen activators, plasminogen activator inhibitor levels were elevated in tumor tissues of both men and women, while plasmin levels were depressed. The increased levels $\alpha 2$ -antiplasmin were noted in women and men with the superficial type of basal cell carcinoma. Changes in the perifocal areas were minimal, except of three men with solid type of basal cell carcinoma, and with elevated urokinase-type and tissue-type plasminogen activators, plasminogen activator inhibitor, and plasmin levels in tumor as well as in perifocal area. Later these patients had local recurrences within 12–15 months. The results show the imbalance of plasminogen activation

system in basal cell carcinoma. Elevated levels of urokinase-type and tissue-type plasminogen activators, plasminogen activator inhibitor, and plasmin in the perifocal area may indicate the expansion of the tumor's metabolic field and be as the local recurrence predictors. According our dates the further study of the role of the fibrinolytic system in basal cell carcinoma pathogenesis and the development of target therapy for its regulation is very important.

Keywords: basal cell carcinoma, plasminogen activation system, urokinase, fibrinolytic system, recurrence.

Введение

Система активации плазминогена представляет собой сложную многокомпонентную регуляторную систему, играющую ключевую роль в поддержании гомеостаза тканей. В физиологических условиях каскад активации плазминогена участвует в процессах фибринолиза, расщепляя тромбы, а также регулирует деградацию внеклеточного матрикса (ВКМ) и базальных мембран (БМ) в ходе ремоделирования тканей, таких как заживление ран, эмбриогенез и воспаление. Основными компонентами этой системы являются плазминоген, его активаторы (тканевой активатор плазминогена (tPA) и урокиназный активатор плазминогена (uPA)), а также их ингибиторы (PAI-1, PAI-2) [1].

При патологических условиях, таких как онкологические заболевания, дисрегуляция фибринолитической системы способствует развитию опухолевой прогрессии. В частности, чрезмерная активация плазминогена, опосредованная uPA, ассоциированная с ключевыми этапами канцерогенеза, включая инвазию, ангиогенез и метастазирование солидных опухолей [2; 3].

uPA, связываясь со своим рецептором (uPAR), расположенным на клеточной поверхности, инициирует каскад реакций, приводящих к активации плазмина (PA) (превращение плазминогена в плазмин), который, в свою очередь, разрушает компоненты ВКМ и БМ, облегчая миграцию опухолевых клеток. Кроме того, система плазминогена и его активаторов взаимодействует с другими сигнальными путями, регулирующими пролиферацию, выживаемость и иммунный ответ в микроокружении опухоли [4].

Плазмин, являясь сериновой протеазой широкого спектра действия, способен напрямую или опосредованно (через активацию прометаллопротеиназ) расщеплять множество белков внеклеточного матрикса. Этот процесс играет важную роль в распространении опухолевых клеток по организму, что является критическим этапом для образования метастазов в отдалённых тканях [4]. Изначально система uPA была описана как ключевой компонент каскада протеаз, участвующих в растворении тромбов. Взаимодействие uPA с uPAR инициирует превращение плазминогена в плазмин, что приводит к фибринолизу. Однако, помимо этого, комплекс uPA/uPAR также участвует в активации клеток, ремоделировании тканей и ангиогенезе [5; 6]. tPA и uPA представляют собой сериновые протеазы, которые активируют плазмин и участвуют в лизисе тромбов. Эти ферменты имеют разные рецепторы на поверхности клеток [3].

Плазмин, образующийся из плазминогена, обладает множеством функций, включая активацию матриксных металлопротеиназ (ММП), которые разрушают внеклеточный матрикс, а также высвобождают и активируют факторы роста тканей [3; 5]. Регуляция этих процессов осуществляется через ингибиторы tPA, uPA и плазмина. Среди них особое место занимают серпины - ингибиторы сериновых протеаз, которые контролируют тромболитические и тромботические процессы. К серпинам млекопитающих, регулирующим пути uPA, tPA и плазмина, относятся ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1, SERPINE1) и PAI-2 (SERPINB2) [7]. Кроме того, активность плазмина регулируется такими ингибиторами, как α 2-антиплазмин (α 2-AP) и α 2-макроглобулин, которые предотвращают избыточное накопление свободного плазмина [4; 8].

Клеточно-ассоциированный комплекс uPA/uPAR и его растворимые продукты расщепления (suPAR) в настоящее время рассматриваются как биомаркеры тяжёлых иммунных, воспалительных и онкологических заболеваний [9].

Базальноклеточный рак кожи (БКРК) является наиболее распространенным онкологическим заболеванием в мире [10]. Среди кожных патологий наиболее часто встречаются псориаз и базальноклеточная карцинома. Патогенез обоих заболеваний связан с гиперпролиферацией кератиноцитов, миграцией воспалительных клеток и ангиогенезом [11]. Базальноклеточная карцинома представляет собой наиболее распространённый тип немеланомного рака кожи, для которого характерны локальная инвазивность и низкий потенциал метастазирования [12; 13]. Тем не менее механизмы, лежащие в основе прогрессирования и рецидивирования базальноклеточной карциномы, до сих пор остаются недостаточно изученными. Хотя роль системы активации плазминогена в прогрессировании солидных опухолей достаточно хорошо описана в литературе [1; 14; 15], её вклад в патогенез БКРК остаётся актуальной темой научных изысканий. Исследования роли фибринолитической системы в контексте БКРК могут предоставить новые данные для лучшего понимания молекулярных основ опухолевой инвазии и рецидивов, а также предложить потенциальные терапевтические мишени для улучшения клинических исходов заболевания.

Цель исследования: изучение активности и содержания активаторов урокиназного типа, тканевого типа, ингибитора активатора плазминогена и ингибиторов плазмина α 2-антиплазмином и α 2-макроглобулином в ткани опухоли при различных клинических формах базальноклеточного рака кожи.

Материал и методы исследования

В исследовании приняли участие 60 пациентов (мужчин и женщин) с цитологически подтверждённым базальноклеточным раком кожи I–II стадии. Участники были разделены на

две группы: 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) с поверхностным типом роста опухоли и 30 человек (15 мужчин и 15 женщин) с солидным типом роста опухоли. Для анализа были отобраны три участка кожи из уже удалённого в ходе хирургического вмешательства препарата: участок № 1 - опухоль, участок № 2 - перифокальная зона (прилегающая к опухоли) и участок № 3 - условно здоровая кожа, взятая у края линии резекции. По результатам гистологического исследования макропрепаратов у всех пациентов опухоль удалена в пределах здоровых тканей. Все участники исследования предоставили письменное информированное согласие на медицинское вмешательство, проведение операции, обработку персональных данных и забор биологического материала в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Для анализа образцов использовали 10%-ные гомогенаты, в которых методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных наборов определяли содержание и активность активаторов плазминогена урокиназного типа (uPA) и тканевого типа (tPA), ингибитора активатора плазминогена PAI-1, а также уровень ингибиторов плазмина - α 2-антиплазмина (α 2-AP) и α 2-макроглобулина (Technoclone, Австрия). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 10. Нормальность распределения оценивали с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). В случае соответствия данных нормальному распределению для сравнения количественных показателей между группами применяли t-критерий Стьюдента. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое значение, а m - стандартная ошибка среднего. Статистическая значимость была установлена на уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Изначально интерес представляло сравнение показателей системы активации плазминогена в интактной коже мужчин и женщин. Установлено, что различия касались лишь нескольких факторов: активность α 2-AP и α 2-МГ в коже женщин была в 4,2 раза ($p=0,0000$) и 1,4 раза ($p=0,0222$) соответственно ниже, а tPA, напротив, в 1,4 раза ($p=0,0070$) выше, чем у мужчин.

Далее рассмотрели показатели в ткани опухоли и ее перифокальной зоны при различных формах базальноклеточного рака (табл. 1).

Таблица 1

Показатели системы активации плазминогена в ткани различных форм базальноклеточного рака кожи мужчин

Показатели	Здоровая кожа (n=30)	СБКРК (n=15)	ПЗСБКРК (n=15)	ПБКРК (n=15)	ПЗПБКРК (n=15)
α 2-AP,	2,5 $\pm$ 0,2	3,0 $\pm$ 0,27	2,8 $\pm$ 0,25	10,7 $\pm$ 0,86	3,1 $\pm$ 0,24

мг/г ткани				$p^1=0.0000$	
$\alpha 2$ -МГ, мг/г ткани	17,1 $\pm$ 1,3	15,3 $\pm$ 1,3	17,1 $\pm$ 1,3	16,8 $\pm$ 1,5	17,8 $\pm$ 1,5
РАI-1 активность, ед./г ткани	10,6 $\pm$ 0,86	11,1 $\pm$ 1,0 (n=12) 21,6 $\pm$ 2,8 (n=3) $p^1=0.0001$ $p^2=0.0008$	9,6 $\pm$ 0,87 (n=12) 23,1 $\pm$ 4,2 (n=3) $p^1=0.0001$ $p^2=0.0001$	11,5 $\pm$ 0,87	11,1 $\pm$ 0,95
РАI-1 содержание, нг/г ткани	21,3 $\pm$ 1,6	74,4 $\pm$ 6,7 $p^1=0.0000$	22,6 $\pm$ 1,8	189,8 $\pm$ 14,5 $p^1=0.0000$	20,9 $\pm$ 2,0
t-РА активность, ед./г ткани	0,9 $\pm$ 0,08	1,7 $\pm$ 0,14 $p^1=0.0000$	0,8 $\pm$ 0,08	1,4 $\pm$ 0,14 $p^1=0.0034$	0,9 $\pm$ 0,08
t-РА содержание, нг/г ткани	8,3 $\pm$ 0,62	13,6 $\pm$ 1,1 (n=12) $p^1=0.0012$ 19,2 $\pm$ 1,2 (n=3) $p^1=0.0000$ $p^2=0.0378$	9,2 $\pm$ 0,77 (n=12) 14,1 $\pm$ 2,1 (n=3) $p^1=0.0025$ $p^2=0.0191$	14,5 $\pm$ 1,17 $p^1=0.0000$	7,9 $\pm$ 0,59
u-РА активность, ед./г ткани	1,0 $\pm$ 0,08	1,6 $\pm$ 0,14 $p^1=0.0011$	0,9 $\pm$ 0,07	1,4 $\pm$ 0,13 $p^1=0.0164$	1,2 $\pm$ 0,12
u-РА содержание, нг/г ткани	4,9 $\pm$ 0,44	19,4 $\pm$ 1,8 (n=12) $p^1=0.0000$ 28,3 $\pm$ 3,5 (n=3) $p^1=0.0000$ $p^2=0.0449$	4,2 $\pm$ 0,38 (n=12) 20,5 $\pm$ 3,0 (n=3) $p^1=0.0000$ $p^2=0.0000$	11,8 $\pm$ 1,0 $p^1=0.0000$	5,1 $\pm$ 0,5
РАР, нг/г ткани	242,2 $\pm$ 19,9	134,7 $\pm$ 12,7 (n=12)	250,2 $\pm$ 23,3 (n=12)	83,5 $\pm$ 6,1 $p^1=0.0000$	249,1 $\pm$ 20,0

		$p^1=0.0002$ $357,4\pm70,2$ (n=3) $p^1=0.0453$ $p^2=0.0001$	$387,1\pm39,4$ (n=3) $p^1=0.0082$ $p^2=0.0186$		
--	--	---	---	--	--

Примечание: СБКРК - солидная форма базальноклеточного рака кожи; ПЗСБКРК – перифокальная зона солидной формы базальноклеточного рака кожи; ПБКРК – поверхностная форма базальноклеточного рака кожи; ПЗПБКРК – перифокальная зона поверхностной формы базальноклеточного рака кожи; p^1 – статистически значимо по отношению к показателю в здоровой коже, p^2 – статистически значимо по отношению к показателю в подгруппе.

Найдено, что в ткани СБКРК мужчин были повышены концентрации и активности активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа. Так, содержание и активность uPA были повышены в 4 и 1,6 раза соответственно, а tPA – в 1,6 и 1,9 раза соответственно по сравнению со здоровой кожей. Уровень белка ингибитора активатора плазминогена PAI-1 был выше показателя в интактной ткани кожи в 3,5 раза при неизменной активности. Вместе с тем имело место снижение уровня плазмина относительно значений в интактной коже в 1,8 раза. Однако такие ингибиторы плазмина, как $\alpha 2$ -AP и $\alpha 2$ -МГ, не имели статистически значимых отличий от контрольных показателей. В ткани опухоли трех больных отмечено повышение некоторых показателей относительно всей группы и нормальной кожи. Так, уровень белка tPA, uPA и активность PAI-1 были в 1,4, 1,5 и 1,9 раза выше относительно значений в общей группе СБКРК и в 2,3, 5,8 и 2 раза соответственно выше значений в ткани интактной кожи. В отличие от показателей в общей группе больных, в ткани указанных трех мужчин уровень плазмина был в 2,7 раза выше, превосходя контрольные показатели в 1,5 раза (табл. 1).

В ткани перифокальной зоны СБКРК у большинства больных показатели не имели достоверных отличий от значений в интактной коже. И только у трех больных отмечено изменение двух показателей – уровень белка tPA, uPA, которые не имели статистически значимых отличий от показателей в соответствующей ткани опухоли и были в 1,7 и 4,2 раза выше значений в ткани интактной кожи. При этом отмечено повышение активности PAI-1 относительно интактной ткани кожи и ткани опухоли в среднем в 2,1 раза. В ткани опухоли этих трех мужчин уровень плазмина превышал показатели в общей группе и значений в интактной коже в среднем в 1,5 раза (табл. 1).

В ткани опухоли при ПБКРК, также как и при СБКРК, был повышен уровень белка и активности активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа: uPA – в 2,4 и 1,4 раза соответственно, а tPA – в 1,7 и 1,6 раза соответственно. Уровень белка ингибитора активатора плазминогена PAI-1 был выше показателя в интактной ткани кожи в 8,9 раза при

неизменной активности. Уровень плазмина был снижен относительно контрольных величин в 2,9 раза. В ткани перифокальной зоны ПБКРК показатели не имели достоверных отличий от значений в интактной коже.

Направленность изменения содержания и активности активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа в ткани СБКРК женщин была аналогична таковой в ткани опухоли мужчин. Так, содержание белка и активность uPA были повышены в 1,7 и 1,5 раза соответственно, а tPA – в 1,9 и 2,4 раза соответственно. Однонаправленно со значениями в ткани опухоли мужчин изменялся уровень белка ингибитора активатора плазминогена PAI-1, однако был выше показателя в интактной ткани кожи женщин только в 1,5 раза при неизменной активности.

Таблица 2

**Показатели системы активации плазминогена в ткани различных форм
базальноклеточного рака кожи женщин**

Показатели	Здоровая кожа (n=30)	СБКРК (n=15)	ПЗСБКРК (n=15)	ПБКРК (n=15)	ПЗПБКРК (n=15)
$\alpha 2$ -AP, мг/г ткани	0,6 $\pm$ 0,05	1,9 $\pm$ 0,16 p ¹ =0.0000	0,7 $\pm$ 0,06	2,2 $\pm$ 0,2 p ¹ =0.0000	0,6 $\pm$ 0,05
$\alpha 2$ -МГ, мг/г ткани	13,0 $\pm$ 1,0	8,3 $\pm$ 0,68 p ¹ =0.0007	12,0 $\pm$ 1,1	20,9 $\pm$ 1,8 p ¹ =0.0005	12,2 $\pm$ 1,1
PAI-1 активность, ед./г ткани	10,6 $\pm$ 0,75	9,7 $\pm$ 0,74	10,8 $\pm$ 0,86	9,4 $\pm$ 0,78	11,6 $\pm$ 1,0
PAI-1 содержание, нг/г ткани	25,5 $\pm$ 1,9	39,1 $\pm$ 3,3 p ¹ =0.0012	24,2 $\pm$ 1,8	48,7 $\pm$ 3,9 p ¹ =0.0000	23,5 $\pm$ 1,9
t-PA активность, ед./г ткани	0,8 $\pm$ 0,06	1,9 $\pm$ 0,16 p ¹ =0.0000	0,9 $\pm$ 0,1	1,7 $\pm$ 0,15 p ¹ =0.0000	0,8 $\pm$ 0,07
t-PA содержание, нг/г ткани	11,8 $\pm$ 1,0	22,0 $\pm$ 1,74 p ¹ =0.0000	12,1 $\pm$ 1,1	18,75 $\pm$ 1,7 p ¹ =0.0016	12,2 $\pm$ 0,98
u-PA активность, ед./г ткани	0,8 $\pm$ 0,06	1,2 $\pm$ 0,12 p ¹ =0.0052	0,8 $\pm$ 0,08	1,3 $\pm$ 0,11 p ¹ =0.0006	0,7 $\pm$ 0,06

u-PA содержание, нг/г ткани	4,3±0,37	7,5±0,68 p ¹ =0.0002	3,9±0,37	8,0±0,67 p ¹ =0.0000	4,8±0,47
РАР, нг/г ткани	227,7±17,4	142,2±12,14 p ¹ =0.0003	250,1±19,7	290,8±21,2 p ¹ =0.0289	243,8±19,4

Примечание: СБКРК – солидная форма базальноклеточного рака кожи; ПЗСБКРК – перифокальная зона солидной формы базальноклеточного рака кожи; ПБКРК – поверхностная форма базальноклеточного рака кожи; ПЗПБКРК – перифокальная зона поверхностной формы базальноклеточного рака кожи; p¹ – статистически значимо по отношению к показателю в здоровой коже.

В отличие от показателей в ткани СБКРК мужчин в ткани опухоли женщин при этой форме роста были разнонаправленно изменены активности ингибиторов плазмина. Так, активность α2-АР превышала контрольные показатели в 3,1 раза, а α2-МГ, напротив, была снижена в 1,6 раза. Содержание плазмина в ткани СБКРК у женщин было снижено в 1,6 раза (табл. 2). В ткани перифокальной зоны СБКРК женщин все изученные показатели не имели достоверных отличий от значений в интактной коже.

В ткани опухоли ПБКРК у женщин, так же как и при СБКРК, были повышены содержание и активности активаторов плазминогена урокиназного и тканевого типа: uPA – в 2,1 и 1,6 раза соответственно, а tPA – в 1,6 и 1,9 раза соответственно. Уровень белка ингибитора активатора плазминогена PAI-1 был выше показателя в интактной ткани кожи в 2 раза при неизменной активности. В отличие от ткани СБКРК в ткани ПБКРК активность ингибиторов плазмина была однонаправленной: активность α2-АР превышала контрольные показатели в 3,1 раза, а α2-МГ – в 1,7 раза, уровень плазмина не имел достоверных отличий от контрольных величин. В ткани перифокальной зоны ПБКРК показатели не имели достоверных отличий от значений в интактной коже.

Полученные результаты свидетельствуют о дисбалансе системы активации плазминогена в тканях базальноклеточного рака кожи (БКРК), независимо от клинической формы опухоли и пола пациентов. У мужчин нарушения касались преимущественно содержания и активности активаторов плазминогена, уровня ингибитора активаторов плазминогена (PAI-1) и плазмина. У женщин, помимо этого, наблюдались изменения в уровнях ингибиторов плазмина.

Плазмин, являясь ключевым компонентом фибринолитической системы, может напрямую нарушать её регуляцию при различных патологических состояниях, включая онкологические заболевания. Однако терапевтическое воздействие на плазмин ограничено из-за его важной роли в физиологических процессах, таких как ремоделирование тканей и тромболизис. Блокирование активности плазмина может привести к системным нарушениям, что делает его не всегда пригодной мишенью для терапии [1]. Хотя участие uPA, его рецептора

uPAR и PAI-1 в прогрессировании рака хорошо изучено, роль tPA в онкологических процессах остаётся менее исследованной [16].

Сниженный уровень плазмина, независимо от формы роста базальноклеточного рака, может быть ключевым фактором, нарушающим регуляцию фибринолитической системы в ткани опухоли и её перифокальной зоны у большинства мужчин и всех женщин. Однако у трёх мужчин с СБКРК уровень плазмина в ткани опухоли и её перифокальной зоны был повышен, что коррелировало с возникновением рецидива злокачественного процесса. Это позволяет предположить, что низкий уровень плазмина в большинстве случаев способствует локальному нарушению системы активации плазминогена, что может стимулировать образование опухоли. В то же время повышенный уровень плазмина может облегчать распространение опухолевых клеток через тканевые барьеры, приводя к рецидивам.

Ключевыми факторами в механизме прогрессирования рака являются uPA, uPAR и PAI-1. Повышенная экспрессия uPA в опухолях ассоциирована с ухудшением общей выживаемости пациентов, в то время как PAI-1, ингибируя uPA, предположительно обладает противоопухолевыми свойствами [17]. Однако парадоксально, что высокий уровень PAI-1 коррелирует с неблагоприятным прогнозом при различных видах рака, что известно как «парадокс PAI-1» [18]. Повышенная экспрессия PAI-1 в опухолях является надёжным прогностическим фактором неблагоприятных клинических исходов и низкой эффективности терапии [19].

PAI-1 - многофункциональный белок, регулирующий не только фибринолиз, но и пролиферацию, миграцию и апоптоз клеток [20]. Он вырабатывается различными типами клеток в микроокружении опухоли, включая опухолевые клетки, адипоциты, макрофаги, фибробласты, гладкомышечные клетки и эндотелиальные клетки, играя аутокринную и паракринную роль в онкогенезе [21]. Хотя многочисленные данные свидетельствуют о связи между PAI-1 и раком, его точное влияние на развитие рака остаётся предметом споров.

Помимо фибринолитической функции, PAI-1 выполняет проопухолевые действия, включая стимулирование ангиогенеза, миграцию опухолевых клеток, прогрессирование опухоли, а также подавление апоптоза [22]. Исследование А.А. Ibrahim et al. (2024) также показывает, что PAI-1 вызывает проопухолевые эффекты, подавляя иммунную систему [23].

Заключение

В данном исследовании наибольшее увеличение уровня PAI-1 наблюдалось в ткани опухоли у мужчин, особенно у тех пациентов, у которых впоследствии развились рецидивы. Примечательно, что даже при гистологически подтверждённом отсутствии опухолевых клеток в линии резекции, повышенный уровень PAI-1, вероятно, способствовал продолженному злокачественному росту через 12–15 месяцев после хирургического удаления первичной

опухоли. Эти данные позволяют предположить, что PAI-1 может играть ключевую роль в формировании микроокружения, благоприятного для рецидивирования опухоли, даже при отсутствии остаточных опухолевых клеток по результатам гистологического исследования. Таким образом, дисбаланс системы активации плазминогена и её компонентов, таких как uPA, uPAR, PAI-1 и плазмин, играет важную роль в патогенезе базальноклеточного рака кожи. Дальнейшее изучение этих механизмов может открыть новые возможности для разработки персонафицированной терапии, направленной на регуляцию фибринолитической системы в контексте онкологических заболеваний.

Список литературы

1. Lin H., Xu L., Yu S., Hong W., Huang M., Xu P. Fibrinolytic system-targeted therapy // *Exp Mol Med*. 2020. Vol. 52. Is. 3. P 367-379. DOI: 10.1038/s12276-020-0397-x.
2. McMahon B., Kwaan H.K. The plasminogen activator system and cancer // *Pathophysiology of hemostasis and thrombosis*. 2008. Vol. 36. Is. 3-4. P. 184-94. DOI: 10.1159/000175156.
3. Tincknell G., Piper A.K., Aghmesheh M., Becker T., Vine K.L., Brungs D., Ranson M. Experimental and Clinical Evidence Supports the Use of Urokinase Plasminogen Activation System Components as Clinically Relevant Biomarkers in Gastroesophageal Adenocarcinoma // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13. Is. 16. P. 4097. DOI: 10.3390/cancers13164097.
4. Mahmood N., Rabbani S.A. Fibrinolytic System and Cancer: Diagnostic and Therapeutic Applications // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22. Is. 9. P. 4358. DOI: 10.3390/ijms22094358.
5. Yaron J.R., Zhang L., Guo Q., Haydel S.E., Lucas A.R. Fibrinolytic Serine Proteases, Therapeutic Serpins and Inflammation: Fire Dancers and Firestorms // *Front Cardiovasc Med*. 2021. Vol. 8. P. 648947. DOI: 10.3389/fcvm.2021.648947.
6. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Черярина Н.Д., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Немашкалова Л.А. Изменение содержания рецептора урокиназы и других компонентов фибринолитической системы в ткани мозга у мышей с нокаутом гена урокиназы при росте перевивной меланомы v16/f10 на фоне хронической нейрогенной боли. // *Исследования и практика в медицине*. 2022. Т. 9. № 1. P. 12-22. DOI: 10.17709/2410-1893-2022-9-1-1.
7. Sillen M., Declerck P.J. Targeting PAI-1 in cardiovascular disease: structural aspects of PAI-1 function and inhibition // *Front Cardiovasc Med*. 2020. Vol. 7. P. 622473. DOI: 10.3389/fcvm.2020.622473.

8. Mahmood N., Michalchioiu K., Rabbani S.A. Multifaceted roles of urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic implications // *Front Oncol.* 2018. Vol. 12. Is. 8. P. 24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024.
9. Hamada M., Varkoly K.S., Riyadh O., Beladi R., Munuswamy-Ramanujam G., Rawls A., Wilson-Rawls J., Chen H., McFadden G., Lucas A.R. Urokinase-Type Plasminogen Activator Receptor (uPAR) in Inflammation and Disease: A Unique Inflammatory Pathway Activator // *Biomedicines.* 2024. Vol. 12. Is 6. P. 1167. DOI: 10.3390/biomedicines12061167.
10. Горошинская И.А., Франциянц Е.М., Ларина Н.И., Пржедецкий Ю.В., Каплиева И.В., Немашкалова Л.А., Бандовкина В.А., Позднякова В.В., Пржедецкая В.Ю. Активность оксидативных процессов и состояние редокс-регулирующей системы в опухолевых тканях при раке кожи. // *Research'n Practical Medicine Journal.* 2024. Vol. 11. Is. 2. P. 22-35. DOI: 10.17709/2410-1893-2024-11-2-2 EDN: KJKRX.
11. Rubina K.A., Sysoeva V.Y., Zagorujko E.I., Tsokolaeva Z.I., Kurdina M.I., Parfyonova Y.V., Tkachuk V.A. Increased expression of uPA, uPAR, and PAI-1 in psoriatic skin and in basal cell carcinomas // *Arch Dermatol Res.* 2017. Vol. 309. Is 6. P. 433-442. DOI: 10.1007/s00403-017-1738-z.
12. Высоцкая В.Н., Киреев А.А. Цитологическое исследование в диагностике базальноклеточной карциномы кожи // *Лабораторная служба.* 2023. Т. 12. № 4. С. 12–17. DOI: 10.17116/labs20231204112.
13. Бандовкина В.А., Франциянц Е.М., Ларина Н.И., Пржедецкий Ю.В., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Пржедецкая В.Ю. Содержание факторов роста и их рецепторов в образцах опухоли, перифокальной зоне и линии резекции у больных базальноклеточным раком кожи // *Современные проблемы науки и образования.* 2024. № 2. URL: <https://science-education.ru/ru/article/viewid=33337> (дата обращения: 19.03.2025). DOI: 10.17513/spno.33337.
14. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Сурикова Е.И., Каплиева И.В., Погорелова Ю.А., Нескубина И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Ушакова Н.Д., Ишонина О.Г., Гусарева М.А., Удаленкова И.А. Звенья фибринолитической системы у мышей с нокаутом по гену урокиназы на фоне роста меланомы B16/F10 // *Южно-Российский онкологический журнал/ South Russian Journal of Cancer.* 2024. Т. 5. № 2. P. 14-24. DOI: 0.37748/2686-9039-2024-5-2-2. EDN: INCOMR.
15. 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.
16. Kwaan H.S., Lindholm P.F. Fibrin and fibrinolysis in cancer // *Semin Thromb Hemost.* 2019. Vol. 45. Is. 4. P. 413-422. DOI: 10.1055/s-0039-1688495.

17. Zhang W., Ling D., Tang J., Zhang J., Li L. Expression of urokinase plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor type 1 in ovarian cancer and its clinical significance // *Oncol Rep.* 2013. Vol. 29. Is. 2. P. 637-45. DOI: 10.3892/or.2012.2148.
18. Kubala M.H., DeClerck Y.A. The plasminogen activator inhibitor-1 paradox in cancer: a mechanistic understanding // *Cancer Metastasis Rev.* 2019. Vol. 38. Is. 3. P. 483-492. DOI: 10.1007/s10555-019-09806-4.
19. Placencio V.R., DeClerck Y.A. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Cancer: Rationale and Insight for Future Therapeutic Testing // *Cancer Res.* 2015. Vol. 75. Is 15. P. 2969-74. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0876
20. Yahata T., Ibrahim A.A., Muguruma Y., Eren M., Shaffer A.M., Watanabe N., Kaneko S., Nakabayashi T., Dan T., Hirayama N., Vaughan D.E., Miyata T., Ando K. TGF- β -induced intracellular PAI-1 is responsible for retaining hematopoietic stem cells in the niche // *Blood.* 2017. Vol. 130. Is. 21. P. 2283-2294. DOI: 10.1182/blood-2017-02-767384.
21. Li S., Wei X., He J., Tian X., Yuan S., Sun L. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer research // *Biomed Pharmacother.* 2018. Vol. 105. P. 83-94. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.05.119.
22. Fortenberry J.M., Brandal S.M., Carpentier G., Hemani M., Pathak A.P. Intracellular expression of specific PAI-1 aptamers alters breast cancer cell migration, invasion, and angiogenesis // *PLoS One.* 2016. Vol. 11. Is. 10 P. e0164288. DOI: 10.1371/journal.pone.0164288.
23. Ibrahim A.A., Fujimura T., Uno T., Terada T., Hirano K.I., Hosokawa H., Ohta A., Miyata T., Ando K., Yahata T. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes immune evasion in tumors by facilitating the expression of programmed cell death-ligand 1 // *Front Immunol.* 2024. Vol. 15. P. 1365894. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1365894.