

<https://doi.org/10.38181/2223-2427-2021-4-68-80>

УДК: 616-006.66

© Агапов М.А., Кривоносова Д.А., Семина Е.В., Какоткин В.В., Гарманова Т.Н., Маркарьян Д.Р., Галлямов Э.А., 2021

РОЛЬ УРОКИНАЗНОЙ СИСТЕМЫ В ЛИМФОГЕННОМ МЕТАСТАЗИРОВАНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

АГАПОВ М.А., КРИВОНОСОВА Д.А., СЕМИНА Е.В., КАКОТКИН В.В., ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., ГАЛЛЯМОВ Э.А., КЛИМОВИЧ П.С.

Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины (МГУ имени М.В. Ломоносова), ул. Ленинские Горы, д. 1, 119991, Москва, Российская Федерация

Реферат:

Целью: данной работы стало изучение роли и взаимосвязи уровней компонентов урокиназной системы с лимфогенным метастазированием у пациентов с колоректальным раком.

Материалы и методы: исследование было проведено на базе «Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова» с 2019 по 2021 год. В исследование были включены здоровые доноры (контрольная группа) и пациенты с верифицированным диагнозом колоректальный рак I-III стадии в соответствии с критериями включения, всем пациентам была проведена хирургическая резекция первичной опухоли с лимфодиссекцией соответствующего уровня. У всех пациентов было проведено определение уровня uPA и uPAR в сыворотке крови до оперативного лечения. Также были проанализированы клинико-демографические данные пациентов, а также патоморфологические характеристики опухоли.

Результаты. В исследование были включены 7 здоровых доноров и 49 пациентов с колоректальным раком I-III стадии. Средний уровень урокиназы сыворотки крови в контрольной группе составил $2,7 \pm 1,04$ нг/мл, в исследуемой группе – $4,15 \pm 1,9$ нг/мл ($p=0,071$), уровень рецептора урокиназы в контрольной и исследуемой группе $1,36 \pm 0,8$ нг/мл vs $3,22 \pm 2,06$ нг/мл ($p=0,05$). Средний уровень урокиназы сыворотки крови у пациентов без и с поражением лимфатических узлов составил $3,4 \pm 1,4$ нг/мл и $4,4 \pm 2,3$ нг/мл ($p=0,068$).

Заключение. Имеется тенденция повышения уровня компонентов урокиназной системы в периферической крови у пациентов с новообразованиями толстой кишки в дооперационном периоде в зависимости наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что говорит о необходимости дальнейших исследований по данному направлению.

Ключевые слова: колоректальный рак, урокиназная система, лимфогенное метастазирование, урокиназа, рак прямой кишки, рак ободочной кишки.

THE ROLE OF THE UROKINASE SYSTEM IN LYMPHOGENOUS METASTASIS OF COLORECTAL CANCER

АГАПОВ М.А., КРИВОНОСОВА Д.А., СЕМИНА Е.В., КАКОТКИН В.В., ГАРМАНОВА Т.Н., МАРКАРЬЯН Д.Р., ГАЛЛЯМОВ Э.А., КЛИМОВИЧ П.С.

Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Faculty of Fundamental Medicine (Lomonosov Moscow State University), st. Leninskie Gory, 1, 119991, Moscow, Russian Federation

Abstract:

The aim of this work was to study the role and relationship of the levels of the components of the urokinase system with lymphogenous metastasis in patients with colorectal cancer.

Materials and methods: the study was carried out on the basis of the Medical Scientific and Educational Center of the Moscow State University named after M.V. Lomonosov from 2019 to 2021. The study included healthy donors (control group) and patients with a verified diagnosis of stage I-III colorectal cancer in accordance with the inclusion criteria; all patients underwent surgical resection of the primary tumor with lymphadenectomy of the appropriate level. All patients underwent determination of the level of uPA and uPAR in blood serum before surgery. We also analyzed the clinical and demographic data of the patients, as well as the pathomorphological characteristics of the tumor.

Results. The study included 7 healthy donors and 49 patients with stage I-III colorectal cancer. The average level of serum urokinase in the control group was 2.7 ± 1.04 ng / ml, in the study group – $4,15 \pm 1.9$ ng / ml ($p = 0.071$), the level of the urokinase receptor in the control and study groups was 1.36 ± 0.8 ng / ml vs 3.22 ± 2.06 ng / ml ($p = 0.05$). The average level of serum urokinase in patients without and with lesions of lymph nodes was 3.4 ± 1.4 ng / ml and 4.4 ± 2.3 ng / ml ($p = 0.068$).

Conclusion. There is a tendency to an increase in the level of components of the urokinase system in the peripheral blood in patients with colon neoplasms in the preoperative period, depending on the presence of metastatic lesions of regional lymph nodes, which indicates the need for further research in this area.

Keywords: colorectal cancer, urokinase system, lymphogenous metastasis, urokinase, rectal cancer, colon cancer.

Введение

Колоректальный рак является одним из самых часто диагностируемых злокачественных новообразований в мире. Заболеваемость в старшей группе снижается, в то время как в группе младше 50 лет постепенно растет. Локализация КРР смещается из дистальных отделов в правые проксимальные [1, 2]. Смертность от КРР после небольшого падения к 2000м годам снова начинает расти: к примеру, смертность в мире с 492000 случаев в 2000 г. [3] поднялась до 935000 в 2020 г [4]. Данные статистики заставляют пересмотреть подходы к диагностике и лечению данного вида опухоли, дополнить их более прогрессивными и показательными методами, а также разработать новые стандарты прогнозирования исходов.

Из существующих на данный момент методов диагностики далеко не все включены в клинические рекомендации вследствие своей низкой чувствительности и специфичности, либо недостаточной доказательной базы. Старые методы инвазивной диагностики заменяются новыми, с лучшей разрешающей способностью и большим спектром действий, однако в условиях, когда гистологическое исследование является «золотым стандартом» диагностики КРР, оно не всегда применимо не только к первичной диагностике опухоли, но и масштабнее к прогнозированию прогрессирования и рецидивирования заболевания.

Из имеющихся неинвазивных методов диагностики, онкологические маркеры сыворотки крови, применявшиеся до настоящего времени, показали себя неэффективным инструментом оценки параметров прогнозирования, вследствие чего необходим поиск новых, более специфичных маркеров с лучшими показателями чувствительности и специфичности для конкретного заболевания.

На данный момент существует множество исследований на тему выявления роли урокиназной системы в отражении наличия, роста и рецидивирования опухолей, главным образом рака молочной железы, при этом для данного заболевания урокиназная система является доказанным опухолевым биомаркером. Эти данные позволяют предполагать наличие роли урокиназной системы в течении и прогрессировании КРР.

Мы предположили на основании данных о механизме действия урокиназной системы о ее роли в возникновении и прогрессировании лимфогенного метастазирования колоректального рака. Данное исследование было проведено для того, чтобы оценить роль

урокиназной системы в лимфогенном метастазировании колоректального рака.

Целью данной работы стало изучение роли и взаимосвязи уровней компонентов урокиназной системы с лимфогенным метастатизированием у пациентов с колоректальным раком.

Методы

Исследование было проведено на базе «Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова» с 2019 по 2021 год. В исследование были включены 7 здоровых доноров (контрольная группа) и 49 пациентов с колоректальным раком I-III стадии (I стадия n1=11, II n2=14, III n3=23), средний возраст составил 63,84 г., 25 женщин и 24 мужчины, всем пациентам была проведена хирургическая резекция первичной опухоли с лимфодиссекцией соответствующего уровня.

Критерии включения в исследование:

Возраст от 18 лет;

- Верифицированный рак толстой кишки без отдаленного метастазирования, потенциально радикально резектабельный;

- Отсутствие в анамнезе ранее установленного злокачественного новообразования иных локализаций;

- Отсутствие тяжелых инфекционных заболеваний (ВИЧ-инфекция, туберкулез, сифилис, прогрессирующее течение вирусных гепатитов В и С);

- Отсутствие декомпенсированных хронических заболеваний (ХСН IIА и выше, тяжелый сахарный диабет, тяжелая легочная гипертензия, рецидивирующая ТЭЛА) или хронических заболеваний в стадии обострения (ХОБЛ);

- Наличие информированного согласия.

Данные анамнеза, лабораторных показателей, инструментальных исследований, протоколы операции, патоморфологические заключения анализированы ретроспективно на основании историй болезни пациентов, находившихся на стационарном лечении в МНОЦ МГУ в период с 2019 по 2020 годы. Представленное распределение пациентов по стадии опухолевого процесса выполнено на основании данных патоморфологического исследования удаленных препаратов.

Сыворотку крови собирали утром натощак непосредственно перед хирургической операцией по резекции опухоли. Готовые образцы сыворотки маркировали и хранили при температуре – 20 °С. Периферическая кровь забиралась из кубитальной вены.

Для определения uPA и uPAR использовали образцы

сывороток крови 49 больных и 7 здоровых добровольцев, анализ проводили с помощью тест-системы «Human uPA/PLAU/URK PicoKine™ ELISA Kit, USA» и «Human uPAR/URKR/uPA Receptor PicoKine™ ELISA Kit, USA» в строгом соответствии с протоколом изготовителя. Перед началом исследования образцы сывороток крови размораживали и аккуратно перемешивали, в качестве стандарта использовали рекомбинантные uPA и uPAR человека.

Статистическая обработка:

Все полученные данные вносились в электронную базу данных в программе MS Excel. Статистическая обработка выполнялась в программе IBM SPSS Statistics 28 и Statistica 13.

Отдельно проводились сравнения групп пациентов с контрольной выборкой здоровых доноров; групп пациентов по полу, возрасту, локализации опухоли, патологоанатомической стадии T, патологоанатомической стадии N, а также по патологоанатомическим показателям лимфоваскулярной, перинеуральной инвазии и опухолевого «почкования».

Для проверки распределения всех анализируемых количественных показателей на нормальность использовался одновыборочный критерий Колмогорова-Смирнова и критерий Шапиро-Уилка, уровень значимости – 0,05. При $p > 0,05$ подтверждается гипотеза об отсутствии различий между наблюдаемым распределением

признака и теоретически ожидаемым нормальным распределением.

Для определения различий между группами с ненормальным распределением использовался непараметрический U-критерий Манна-Уитни для сравнения двух независимых выборок, если распределение не отличалось от нормального – использовался t-тест.

Показатели уровня урокиназы групп пациентов женского и мужского пола, а также групп с наличием и отсутствием дополнительных патологоанатомических изменений имели нормальное распределение. Для них использовался t-тест.

В связи с отсутствием нормального распределения остальных показателей хотя бы в одной из групп для дальнейшего анализа данных использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Отличия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для определения значимости различий между средними в нескольких независимых группах был использован дисперсионный анализ ANOVA с проверкой апостериорных критериев (Тьюки HSD) для определения различающихся групп. Отличия считали статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Из 49 пациентов настоящего исследования для 47 имелись данные по предоперационному уровню урокиназы uPA (нг/мл) и для 48 данные по предоперацион-

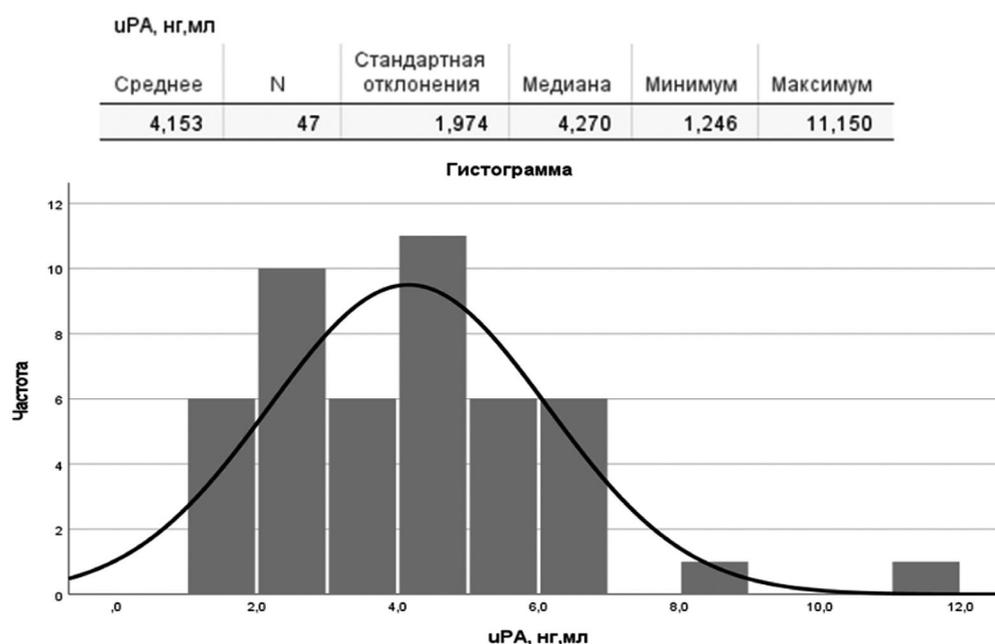


Рис. 1. Описательная статистика показателя уровня урокиназы у пациентов с КРР

Fig. 1. Descriptive statistics of the urokinase level indicator in patients with CRC

ному уровню рецептора урокиназы uPAR (нг/мл); для 49 пациентов имелись данные по различным клиническим и патоморфологическим характеристикам, которые представлены в приложении 1. В приложении 2 представлены данные здоровых добровольцев по уровню урокиназы uPA (нг/мл) и рецептора урокиназы uPAR (нг/мл).

Данные описательной статистики по уровню урокиназы uPA и ее рецептора uPAR группы пациентов с колоректальным раком представлены на рисунке 1 и рисунке 2.

На рисунках 3 и 4 представлены данные описательной характеристики уровня урокиназы и ее рецептора в контрольной группе здоровых добровольцев.

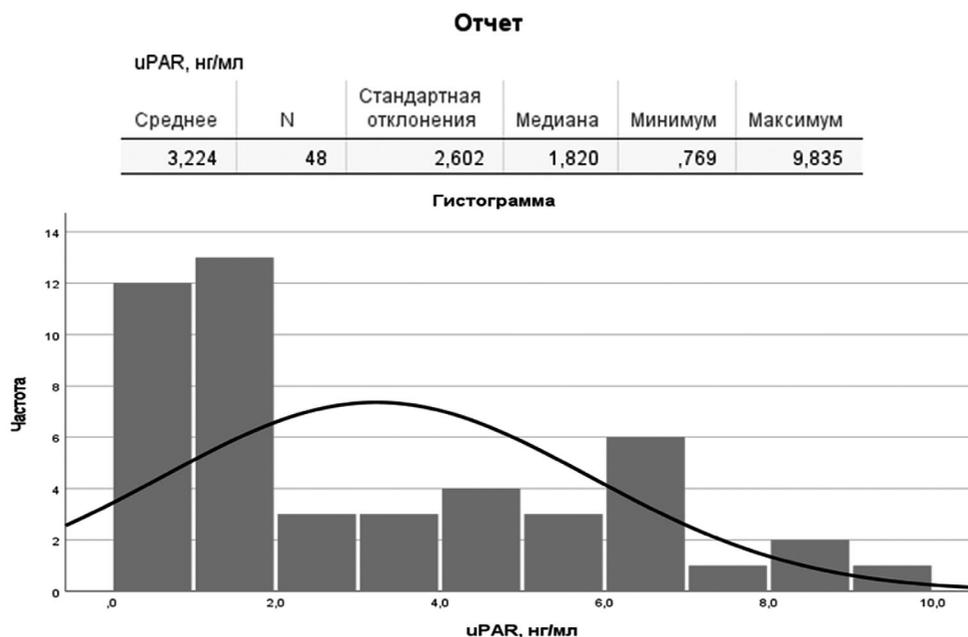


Рис. 2. Описательная статистика показателя уровня рецептора урокиназы у пациентов с КРР
Fig. 2. Descriptive statistics of the urokinase receptor level indicator in patients with CRC

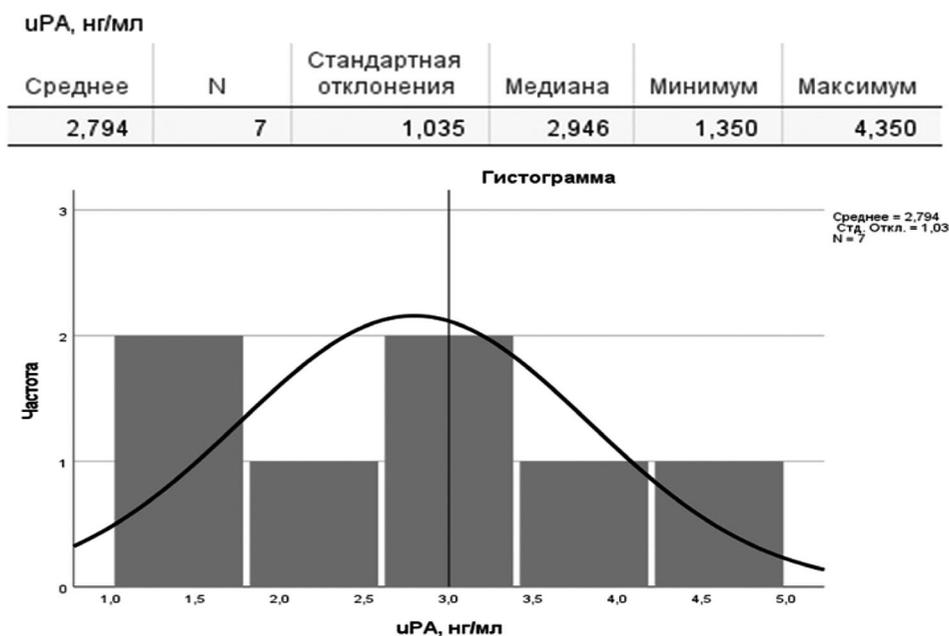


Рис. 3. Описательная статистика показателя уровня урокиназы у здоровых добровольцев
Fig. 3. Descriptive statistics of the urokinase level indicator in healthy volunteers

При анализе различий между выборками пациентов с КРР и контрольной группы по уровню урокиназы с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок (рис. 5) получена асимптотическая значимость 0,071 ($p > 0,05$). Однако, учитывая небольшой объем контрольной группы ($n=7$) и близкий к

значимому уровень достоверности различий между группами, полученные данные являются значимыми с клинической точки зрения и определяют необходимость дальнейших исследований с увеличением объема выборки. Мы можем расценивать такой результат как тенденцию к повышению уровня урокиназы при нали-

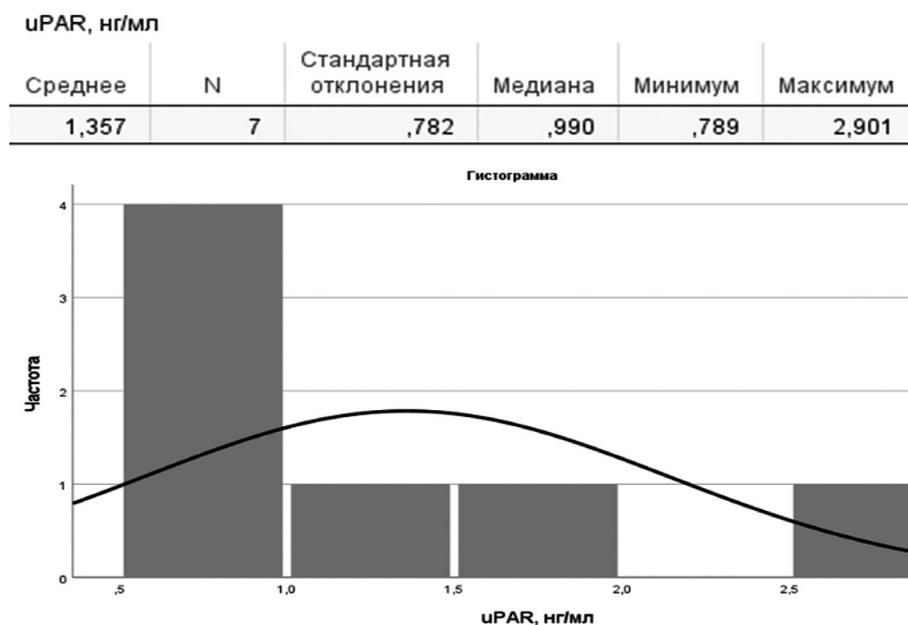


Рис. 4. Описательная статистика показателя уровня рецептора урокиназы у здоровых добровольцев
Fig. 4. Descriptive statistics of the urokinase receptor level indicator in healthy volunteers

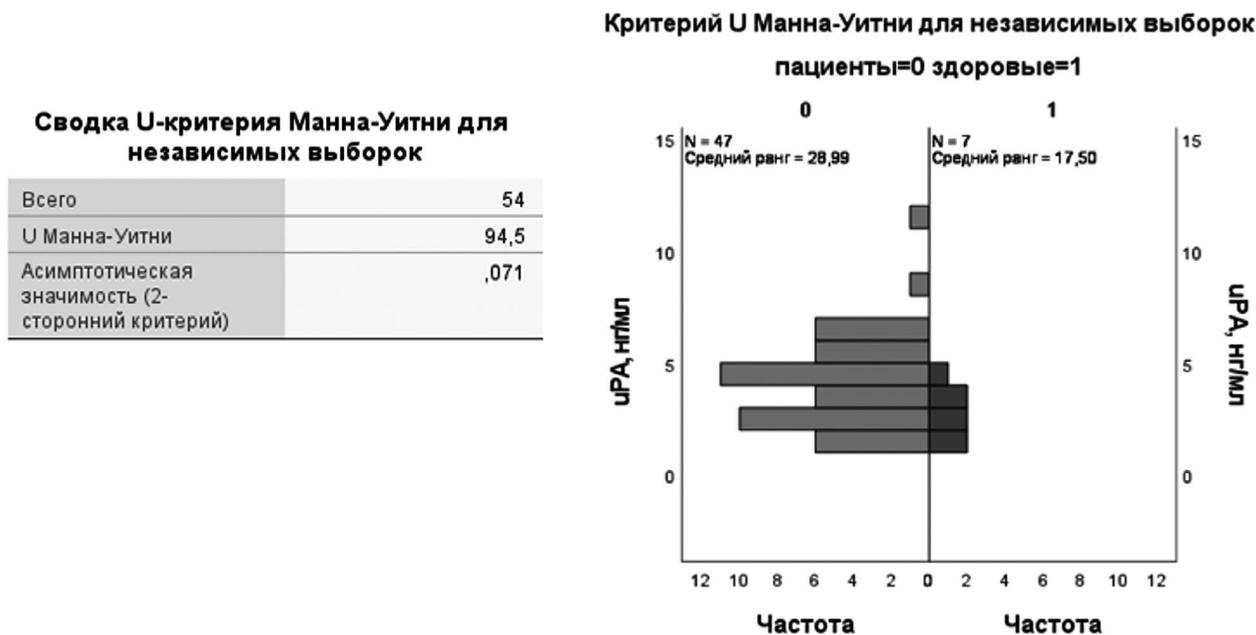


Рис. 5. Результаты сравнения значений сывороточного уровня урокиназы в группах пациенты с КРР и здоровые добровольцы с помощью критерия Манна-Уитни
Fig. 5. Results of comparison of serum urokinase levels in groups of patients with colorectal cancer and healthy volunteers using the Mann-Whitney test

чи КРР, что позволило бы нам использовать данный маркер в диагностических и прогностических целях.

При анализе различий между выборками пациентов с КРР и контрольной группы по уровню рецептора уро-

киназы с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок (рис. 6) получена асимптотическая значимость 0,052. Однако, учитывая небольшой объем контрольной группы (n=7) и

Сводка U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок

Всего	55
U Манна-Уитни	91,0
Асимптотическая значимость (2-сторонний критерий)	,052

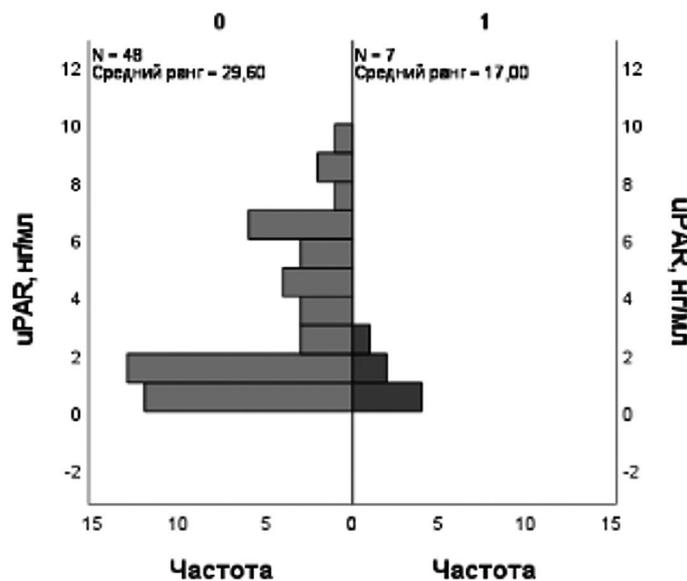


Рис. 6. Результаты сравнения сывороточного уровня рецептора урокиназы в контрольной группе и группе пациентов с КРР с помощью критерия Манна-Уитни

Fig. 6. Comparison of serum urokinase receptor levels in the control group and group of patients with CRC using the Mann-Whitney test

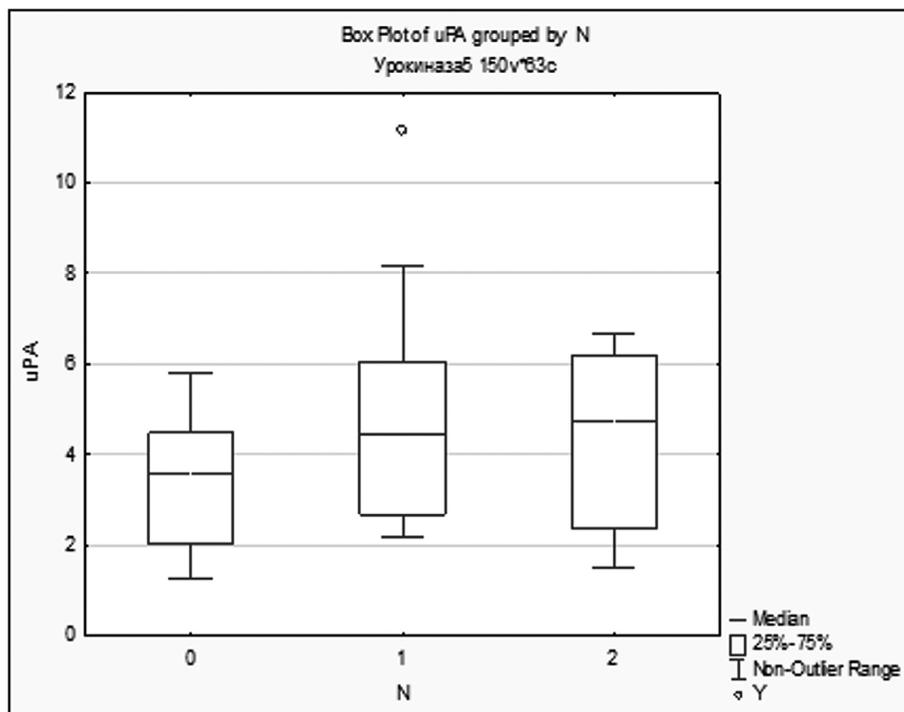


Рис. 7. Графическое представление различий показателя урокиназы uPA (нг/мл) по pN стадии опухоли

Fig. 7. Graphical representation of differences in urokinase uPA (ng / ml) by tumor stage pN

небольшие различия между нашей значимостью 0,052 и $p=0,05$, можно считать значимым различием между уровнем рецептора урокиназы у здоровых добровольцев и пациентов с КРР.

Мы провели сравнения выборок пациентов по патологоанатомическим стадиям pN, исходно было сформировано 3 группы N0, N1, N2.

На рисунке 7 и в таблице 1 представлены данные

Таблица 1.

Результаты сравнения уровня урокиназы у пациентов с КРР в зависимости от pN стадии заболевания с помощью дисперсионного анализа ANOVA

Table 1.

Results of comparing the level of urokinase in patients with CRC depending on the pN stage of the disease using analysis of variance ANOVA

Описательные статистики

uPA, нг/мл

	N	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Среднекв. Ошибка	Минимум	Максимум
0	20	3,386	1,402	,314	1,246	5,788
1	15	4,745	2,533	,654	2,185	11,150
2	6	4,365	2,061	,841	1,517	6,650
Всего	41	4,027	2,031	,317	1,246	11,150

ANOVA

uPA, нг/мл

	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F	знач.
Между группами	16,650	2	8,325	2,132	,133

Множественные сравнения

Зависимая переменная: uPA, нг/мл

Тьюки HSD

(I) N	(J) N	Средняя разность (I-J)	Среднекв. Ошибка	знач.
0	1	-1,360	,675	,123
	2	-,980	,920	,541
1	0	1,360	,675	,123
	2	,380	,955	,917
2	0	,980	,920	,541
	1	-,380	,955	,917

анализа различий по стадиям pN у пациентов с КРР для показателя урокиназы, который был проведен с помощью дисперсионного анализа ANOVA с проверкой апостериорных критериев (Тьюки HSD) для определения

различающихся групп. Значение критерия $0,133 > p=0,05$, следовательно, различия между группами отсутствуют, об этом же свидетельствуют более подробные сравнения.

Таблица 2.

Результаты сравнения уровня рецептора урокиназы у пациентов с КРР в зависимости от pN стадии заболевания с помощью дисперсионного анализа ANOVA

Table 2.

Results of comparing the level of the urokinase receptor in patients with CRC depending on the pN stage of the disease using analysis of variance ANOVA

Описательные статистики

uPAR, нг/мл

	N	Среднее	Среднеквадратичное отклонение	Среднекв. Ошибка	Минимум	Максимум
0	21	3,660	2,460	,537	,900	8,621
1	14	3,375	3,000	,802	,769	9,835
2	7	1,383	,866	,327	,801	3,250
Всего	42	3,185	2,569	,396	,769	9,835

ANOVA

uPAR, нг/мл

	Сумма квадратов	ст.св.	Средний квадрат	F	знач.
Между группами	27,971	2	13,985	2,249	,119

Множественные сравнения

Зависимая переменная: uPAR, нг/мл

Тьюки HSD

(I) N	(J) N	Средняя разность (I-J)	Среднекв. Ошибка	знач.
0	1	,285	,860	,941
	2	2,277	1,088	,105
1	0	-,285	,860	,941
	2	1,992	1,154	,209
2	0	-2,277	1,088	,105
	1	-1,992	1,154	,209

Анализ различий по стадиям pN у пациентов с KPP для показателя рецептора урокиназы был проведен с помощью дисперсионного анализа ANOVA с проверкой апостериорных критериев (Тьюки HSD) для определения различающихся групп (таблица 2, рис. 8). Значение критерия $0,119 > p=0,05$, следовательно, различия между группами отсутствуют, об этом же свидетельствуют более подробные сравнения.

Затем группы были укрупнены по принципу наличия или отсутствия поражения регионарных лимфоузлов. После проведения анализа статистических различий по стадии N у пациентов с KPP для показателя урокиназы с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для независимых выборок – асимптотическая значимость составила 0,068, что немногим больше $p=0,05$, следовательно, различия по стадиям статистически не значимы, однако существует тенденция к различиям, и необходимо провести дальнейшие исследования. Аналогично для рецептора урокиназы асимптотическая значимость составила 0,085, что больше $p=0,05$, следовательно, различия по стадиям статистически не значимы,

однако существует тенденция к наличию различий.

Данные последних двух анализов свидетельствуют о тенденции к различиям по признаку полное отсутствие/наличие регионарного метастазирования опухоли, что говорит в пользу уже гипотезы о преобладающей роли урокиназной системы в процессах регионарного и отдаленного метастазирования.

Обсуждение

По данным литературы у пациентов с колоректальным раком повышенный дооперационный уровень suPAR в плазме продемонстрировал связь с плохой выживаемостью [5]. Yang и др. предположили, что uPA и uPAR могут использоваться в качестве независимых прогностических факторов для оценки выживаемости пациентов с колоректальным раком, метастазирования, а также в качестве терапевтических мишеней [6]. В своей работе мы также обнаружили более высокий уровень компонентов урокиназной системы у пациентов с колоректальным раком по сравнению со здоровыми добровольцами.

Целью данного исследования была непосредственная оценка роли уркиназной системы в лимфогенном

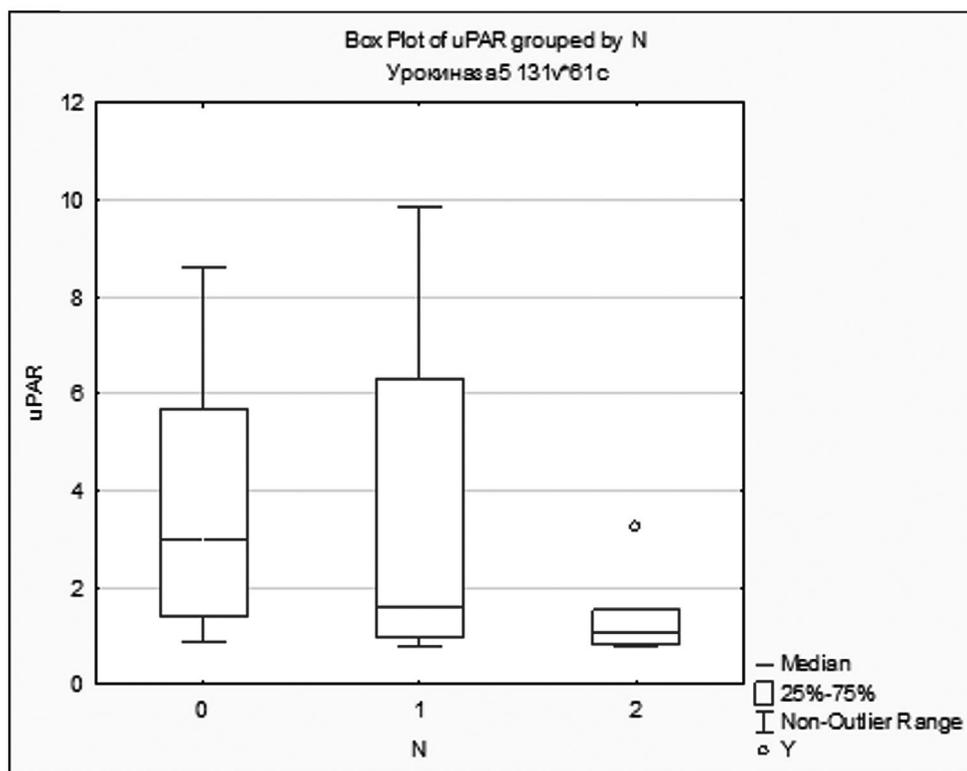


Рис. 8. Графическое представление различий показателя рецептора урокиназы uPAR (нг/мл) по pN стадии опухоли
Fig. 8. Graphical representation of differences in uPAR uPAR receptor (ng / ml) by pN tumor stage

метастазировании колоректального рака. Нами было обнаружено, что у пациентов с гистологически подтвержденным метастатически поражением лимфатических узлов значительно выше уровень компонентов урокиназной системы. Эта взаимосвязь обусловлена ролью урокиназной системы в канцерогенезе.

Система uPA играет важную роль в активации плазмينا из его неактивной формы пламиногена путем протеолитического расщепления. После активации система плазмينا вызывает деградацию фибрина, нескольких факторов свертывания крови и ЕСМ. Это, в свою очередь, действует как гомеостатический механизм при нормальном физиологическом заживлении ран. Кроме того, компоненты системы uPA – uPAR участвуют в протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов (например, основного фактора роста фибробластов, TGF- β и интерлейкина-1 бета), которые участвуют в миелопоэзе [7]. Degryse et al. продемонстрировали, что только uPA может индуцировать хемотаксис в гладкомышечных клетках крыс за счет его связывания с uPAR [8]. Более поздние исследования Мухиной и соавт. далее оптимизировали решающую роль uPA в обеспечении хемотаксиса [9]. Эти результаты предполагают, что протеолитический домен uPA не требуется для хемотаксиса. Кроме того, опосредованное антителами ингибирование uPAR блокировало хемотаксис, тогда как восстановление с помощью экзогенного uPAR обращало эти эффекты [10]. Распределение uPAR также различается между активно мигрирующими и немигрирующими клетками. Несмотря на то, что uPAR более предпочтительно распределяется на апикальной стороне или в фокальных контактах на поверхности немигрирующих клеток [11,12], во время миграции он перераспределяется на переднем крае мигрирующих клеток [13]. Таким образом, uPAR регулирует концентрацию и активность uPA в необходимых участках на поверхности мигрирующих клеток. Подобно uPA, его рецептор uPAR также играет важную роль во врожденном иммунном ответе посредством регуляции клеточной адгезии, миграции зависимым или независимым от uPA образом [63]. Блокада uPAR ограничивает миграцию лейкоцитов *in vitro*, а также препятствует привлечению Т-клеток *in vivo* [14]. В совокупности все эти исследования делают очевидным, что система uPA-uPAR находится на границе между фибринолизом, механизмами иммунного ответа и патологией [15].

Внеклеточный матрикс действует как барьер, сдер-

живающий опухолевые клетки в пределах своего первичного места происхождения, а протеолитическая деградация ЕСМ является ключевым событием во время роста, инвазии и метастазирования опухоли. Протеазы, которые могут вызывать деградацию ЕСМ, включают uPA, плазмин, катепсины и различные типы MMP. Во время метастазирования опухолевые клетки в различных случаях вызывают деградацию ЕСМ, чтобы покинуть первичный участок происхождения и мигрировать в отдаленные ткани по пути кровотока. Компоненты системы uPA-uPAR могут разрушать ЕСМ через активацию плазмينا или MMP. Деградация ЕСМ вызывает высвобождение различных типов факторов роста, которые действуют как петля обратной связи для усиления экспрессии различных компонентов системы uPA-uPAR, а также регуляции различных стадий метастазирования.

Известно, что компоненты систем uPA увеличивают клеточную адгезию и миграцию во время метастатического распространения опухолевых клеток. Роль uPAR в этом отношении изучена достаточно широко. В настоящее время установлено, что uPAR соединяет систему uPA с передачей сигналов GPCR, а также с некоторыми другими белками, такими как цитокератин 8, α -енолаза, для регулирования клеточной адгезии и миграции. PAI-1 может уменьшать миграцию клеток, подавляя взаимодействие между витронектином и интегрином $\alpha v \beta 3$.

Повышенная экспрессия uPAR в условиях гипоксии активирует нижестоящие сигнальные пути Akt и Rac1, что приводит к стимулированию ЭМП, а также к клеточной инвазии. Кроме того, блокирование экспрессии uPAR подавляло ЭМП, вызванное гипоксией. Это говорит о том, что uPAR играет роль в ЭМТ. Другие исследования показали, что таргетинг uPAR с помощью антител также ингибирует инвазию и метастазирование опухоли как *in vitro*, так и *in vivo*. Новые данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки секретируют различные типы внеклеточных везикул, которые обладают прометастатическим действием. Более высокие уровни uPA и PAI-1 были обнаружены во внеклеточных пузырьках различных опухолевых клеток, что указывает на возможное участие оси uPA в опосредованном экзосомами онкогенезе и метастазировании. Однако в будущем необходимы подробные исследования для подтверждения этого явления [16]. В исследовании *in vitro* было обнаружено, что фактор транскрипции GATA6 индуцирует миграцию и инвазию клеток KPP за

счет увеличения экспрессии uPA посредством Sp1-связанной активации промотора uPA [17]. Аналогичным образом, сообщалось, что фактор-1, производный стромальных клеток, индуцирует экспрессию и секрецию uPA путем стимуляции Sp1 и AP-1 связывания с промотором uPA в клеточных линиях DLD-1, SW48 и COLO205 [18].

Заключение

Определение чувствительности и специфичности урокиназной системы как маркера КРР является решающим в установлении пригодности данного показателя для клинической практики. На данный момент уровень урокиназы служит потенциально альтернативным лабораторным тестом, в перспективе заменяющим доказано незначимые уровни СЕА и СА19-9. Мы установили, что уровень компонентов урокиназной системы в периферической крови пациентов с новообразованиями толстой кишки по сравнению с таковым у здоровых добровольцев имеет различия, однако со статистическими ограничениями, связанными с малыми размерами выборки здоровых добровольцев. Имеется тенденция повышения уровня компонентов урокиназной системы в периферической крови у пациентов с колоректальным раком в дооперационном периоде в зависимости наличия метастатического поражения регионарных лимфоузлов, что говорит о возможности использования данного маркера для дооперационного прогнозирования лимфогенного метастазирования опухоли после проведения дальнейших более обширных исследований по данному направлению.

Литература/References

1. Seydaoglu G, Özer B, Arpacı N, Parsak CK, Eray IC. Trends in colorectal cancer by subsite, age, and gender over a 15-year period in Adana, Turkey: 1993-2008. *Turk J Gastroenterol.* 2013;24(6):521-31. <https://doi.org/10.4318/tjg.2013.0726>
2. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control.* 1998 Mar;9(2):145-52. <https://doi.org/10.1023/a:1008826109697>
3. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001 Sep;2(9):533-43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00486-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00486-7)
4. Erratum: Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. <https://doi.org/10.3322/caac.21609>
5. Riisbro R, Christensen IJ, Nielsen HJ, Brünner N, Nilbert M, Fernebro E. Preoperative plasma soluble urokinase plasminogen activator receptor as a prognostic marker in rectal cancer patients. An EORTC-Receptor and Biomarker Group collaboration. *Int J Biol Markers.* 2005 Apr-Jun;20(2):93-102.
6. Yang JL, Seetoo Dq, Wang Y, Ranson M, Berney CR, Ham JM, Russell PJ, Crowe PJ. Urokinase-type plasminogen activator and its receptor in colorectal cancer: independent prognostic factors of metastasis and cancer-specific survival and potential therapeutic targets. *Int J Cancer.* 2000 Sep 20;89(5):431-9. [https://doi.org/10.1002/1097-0215\(20000920\)89:5<431::aid-ijc6>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0215(20000920)89:5<431::aid-ijc6>3.0.co;2-v)
7. Hannocks MJ, Oliver L, Gabrilove JL, Wilson EL. Regulation of proteolytic activity in human bone marrow stromal cells by basic fibroblast growth factor, interleukin-1, and transforming growth factor beta. *Blood.* 1992 Mar 1;79(5):1178-84.
8. Degryse B, Resnati M, Rabbani SA, Villa A, Fazioli F, Blasi F. Src-dependence and pertussis-toxin sensitivity of urokinase receptor-dependent chemotaxis and cytoskeleton reorganization in rat smooth muscle cells. *Blood.* 1999 Jul 15;94(2):649-62.
9. Mukhina S, Stepanova V, Traktouev D, Poliakov A, Beabealashvilly R, Gursky Y, Minashkin M, Shevelev A, Tkachuk V. The chemotactic action of urokinase on smooth muscle cells is dependent on its kringle domain. Characterization of interactions and contribution to chemotaxis. *J Biol Chem.* 2000 Jun 2;275(22):16450-8. <https://doi.org/10.1074/jbc.M909080199>
10. Resnati M, Guttinger M, Valcamonica S, Sidenius N, Blasi F, Fazioli F. Proteolytic cleavage of the urokinase receptor substitutes for the agonist-induced chemotactic effect. *EMBO J.* 1996 Apr 1;15(7):1572-82.
11. Limongi P, Resnati M, Hernandez-Marrero L, Cremona O, Blasi F, Fazioli F. Biosynthesis and apical localization of the urokinase receptor in polarized MDCK epithelial cells. *FEBS Lett.* 1995 Aug 7;369(2-3):207-11. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(95\)00742-r](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)00742-r)
12. Myöhänen HT, Stephens RW, Hedman K, Tapiovaara H, Rønne E, Høyer-Hansen G, Danø K, Vaheri A. Distribution and lateral mobility of the urokinase-receptor complex at the cell surface. *J Histochem Cytochem.* 1993 Sep;41(9):1291-301. <https://doi.org/10.1177/41.9.8394852>
13. Estreicher A, Mühlhauser J, Carpentier JL, Orci L,

Vassalli JD. The receptor for urokinase type plasminogen activator polarizes expression of the protease to the leading edge of migrating monocytes and promotes degradation of enzyme inhibitor complexes. *J Cell Biol.* 1990 Aug;111(2):783-92. <https://doi.org/10.1083/jcb.111.2.783>

14. Mondino A, Blasi F. uPA and uPAR in fibrinolysis, immunity and pathology. *Trends Immunol.* 2004Aug; 25(8):450-5. <https://doi.org/10.1016/j.it.2004.06.004>

15. Gyetko MR, Sud S, Sonstein J, Polak T, Sud A, Curtis JL. Antigen-driven lymphocyte recruitment to the lung is diminished in the absence of urokinase-type plasminogen activator (uPA) receptor, but is independent of uPA. *J Immunol.* 2001 Nov 15;167(10):5539-42. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.167.10.5539>

16. Mahmood N, Mihalciou C, Rabbani SA. Multifaceted Role of the Urokinase-Type Plasminogen Activator (uPA) and Its Receptor (uPAR): Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Applications. *Front Oncol.* 2018 Feb 12;8:24. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00024>

17. Belaguli NS, Aftab M, Rigi M, Zhang M, Albo D, Berger DH. GATA6 promotes colon cancer cell invasion by regulating urokinase plasminogen activator gene expression. *Neoplasia.* 2010 Nov;12(11):856-65. <https://doi.org/10.1593/neo.10224>

18. Huang WS, Chin CC, Chen CN, Kuo YH, Chen TC, Yu HR, Tung SY, Shen CH, Hsieh YY, Guo SE, Shi CS, Liu TJ, Kuo HC. Stromal cell-derived factor-1/CXC receptor 4 and β 1 integrin interaction regulates urokinase-type plasminogen activator expression in human colorectal cancer cells. *J Cell Physiol.* 2012 Mar;227(3):1114-22. <https://doi.org/10.1002/jcp.22831>

Информация об авторах

Агапов Михаил Андреевич – доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru

Кривоносова Дарья Александровна – клинический ординатор отделения хирургии №1 медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>; dachette-2010@mail.ru

Семина Екатерина – ведущий научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, НИИ экспериментальной кардиологии, лаборатория молекулярной

эндокринологии; <http://orcid.org/0000-0002-3927-9286>; e-semina@yandex.ru

Какоткин Виктор Викторович – научный сотрудник отдела хирургии МНОЦ МГУ имени М.В. Ломоносова, <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>; axtroz4894@gmail.com

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Маркарян Даниил Рафаэлевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Галлямов Эдурад Абдулхаевич – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Климович Полина Сергеевна – научный сотрудник ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии Минздрава России, НИИ экспериментальной кардиологии, лаборатория молекулярной эндокринологии; <https://orcid.org/0000-0002-8260-5542>; lex2050@mail.ru

Для корреспонденции

Гарманова Татьяна Николаевна – к.м.н., доцент кафедры хирургии ФФМ МГУ им. М.В. Ломоносова; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Information about authors

Mikhail A. Agapov – PhD, Professor of the Department of Surgery, Lomonosov Moscow State University. <http://orcid.org/0000-0002-6569-7078>; getinfo911@mail.ru

Daria A. Krivonosova – Clinical Resident of the Department of Surgery No. 1 of the Medical Scientific and Educational Center of the Moscow State University. M.V. Lomonosov Moscow State University; dachette-2010@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7055-9008>

Ekaterina V. Semina – Leading Researcher, National Research Medical Center for Cardiology, Ministry of Health

of Russia, Research Institute of Experimental Cardiology, Laboratory of Molecular Endocrinology; <http://orcid.org/0000-0002-3927-9286>; e-semina@yandex.ru

Viktor V. Kakotkin – Researcher, Department of Surgery, Moscow State University Medical Center. M.V. Lomonosov; axtroz4894@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0352-2317>

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Daniil R. Markaryan – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; dmarkaryan@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2711-2400>

Gallyamov Edurad Abdulkhaevich – DM, PhD, Professor, Head of the Department of General Surgery, I.M. Sechenov (Sechenov University) <https://orcid.org/0000-0002-6359-0998>

Klimovich Polina Sergeevna – researcher, National Medical Research Center for Cardiology, Ministry of Health of Russia, Research Institute of Experimental Cardiology, Laboratory of Molecular Endocrinology; <https://orcid.org/0000-0002-8260-5542>; lex2050@mail.ru

For correspondence

Tatiana N. Garmanova – PhD, docent of the Department of Surgery of Lomonosov Moscow State University; tatianagarmanova@gmail.com; <http://orcid.org/0000-0003-2330-4229>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interest.