

УДК 618.11-006-092:612.015-074

СОСТОЯНИЕ КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМЫ ТКАНИ ЯИЧНИКОВ ПРИ ТРАНСФОРМАЦИИ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА**Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Черярина Н.Д.***ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

В образцах ткани доброкачественных (цистаденомы, n=20), злокачественных опухолей яичников (цистаденокарциномы III стадии, n=35), яичников, удаленных во время операции по поводу миомы матки (условно интактные, n=18) изучали содержание прекалликреина, активность калликреина и общую аргининэстеразную активность. В ткани злокачественной опухоли яичников показана активация калликреин-кининовой системы с увеличением содержания предшественников и нарушением соотношения компонентов. Следует отметить отсутствие различий исследуемых показателей в контралатеральных непораженных яичниках от показателей в пораженном злокачественной опухолью парном яичнике.

Ключевые слова: калликреин-кининовая система, доброкачественные и злокачественные опухоли яичников**CONDITION OF KALLIKREIN-KININE SYSTEM IN THE OVARIAN TISSUE UNDER TRANSFORMATION OF VARIOUS GENESIS****Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Cheryarina N.D.***FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

The content of prekallikrein, activity of kallikrein and the total arginine esterase activity were studied in samples of tissue of benign (cystadenoma, n=20), malignant ovarian tumors (stage III cystadenocarcinoma, n=35), and ovaries removed during the operation on hysteromyoma (conventionally intact, n=18). In the malignant ovarian tumor tissue, activation of kallikrein-kinine system was manifested, with higher content of precursors and altered ratio of components. It should be noted that there are no distinctions between the indicators under study in the contralateral undamaged ovaries and those in the paired ovaries affected by malignant tumor.

Keywords: kallikrein-kinine system, benign and malignant ovarian tumors

Интерес к структурно-функциональным особенностям и молекулярной биологии отдельных компонентов калликреин – кининовой системы (ККС), молекулярным механизмам их взаимодействия и связи с другими регуляторными системами объясняется участием ее в регуляции широкого спектра физиологических функций организма [7]. Вместе с тем, регуляторная физиологически активная система может стать причиной или участником патологических событий в организме [3; 10]. Функционирование ККС имеет большое значение в процессах морфогенеза клеток, увеличении проницаемости сосудистой стенки, реакции иммунного ответа, развитии воспаления и трансформации клеток, патогенезе злокачественного роста [1; 4]. Существенным прорывом в понимании функций ККС явилось изучение и клонирование генов кининогена и тканевых калликреинов [7].

Механизм участия тканевых калликреинов в канцерогенезе рака яичников пока не известен, но данные, имеющиеся в литературе, указывают на то, что эти биоактивные вещества могут быть использованы в качестве дополнительных диагностических и прогностических маркеров рака яичников [1; 8].

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение активности

калликреина, прекалликреина и общей аргининэстеразной активности в ткани обоих яичников при доброкачественных и злокачественных процессах.

Материалы и методы исследования

Были изучены образцы ткани: доброкачественных эпителиальных опухолей яичников – цистаденомы (20 пациенток), злокачественных опухолей яичников без лечения – цистаденокарциномы (35 больных III стадии) иморфологически неизмененных яичников, удаленных во время операции по поводу миомы матки – условно интактные (18 пациенток). Во всех случаях была изучена ткань левого и правого яичников.

Медиана возраста составила 56,5±2,6 лет. Все женщины находились в перименопаузе и различных сроках менопаузы. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных на использование материала для научных исследований.

В 10% цитозольных фракциях, приготовленных на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА проводили определение калликреина, прекалликреина, общей аргининэстеразной активности протеиназ трипсинового типа по методу Пасхиной Т.С., Яровой Г.А. [5] и Пасхиной Т.С. и др. [6].

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica (версия 8). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень P<0,05 принимали как значимый.

**Результаты исследования
и их обсуждение**

Результаты проведенного исследования представлены в таблице 1. Не было найде-

но достоверно значимых различий между показателями в условно интактной ткани яичников и ткани доброкачественных образований.

Таблица 1

Показатели калликреин-кининовой системы в ткани яичников

| Образцы ткани | Общая аргининэстеразная активность, мкМ/г ткани | | Калликреин, мкМ/г ткани | | Прекалликреин, мкМ/г ткани | |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| | левый | правый | левый | правый | левый | правый |
| Интактные яичники (n=18) | 1420±93 | 1200±76 | 243,5±19,8 | 215,7±23,2 | 727,1±64,6 | 601,6±70,2 |
| Доброкачественные опухоли яичников (n=20) | 1505±84 | 1304±83 | 199,7±22,5 | 221,5±16,3 | 701,8±53,2 | 682,1±49,7 |
| Злокачественные опухоли правого яичника (n=10) | 2108±137,0¹ | 1839±125 ¹ | 909,0±72,4¹ | 981,7±56,9 ¹ | 1490,2±112,7¹ | 1499,5±125,3 ¹ |
| Злокачественные опухоли левого яичника (n=11) | 1875±116 ¹ | 1860±97¹ | 1199,9±86,9 ¹ | 1136,2±91,4¹ | 1763,8±142,8 ¹ | 1690,5±135,3¹ |
| Злокачественные опухоли при двустороннем поражении яичников (n=14) | 1899±125 ¹ | 1995±149 ¹ | 1018,1±92,4 ¹ | 1199,9±87,6 ¹ | 1687,9±135,2 ¹ | 1733,4±146,8 ¹ |

Примечание. 1 – отличие от условно интактного яичника (p<0,05).

Жирным шрифтом выделены показания в контралатеральном яичнике.

Вместе с тем, имели место выраженные изменения активности исследуемых звеньев ККС при злокачественных опухолях яичников относительно значений в условно интактной ткани яичников. Так при двустороннем поражении показатель активности калликреина в ткани злокачественной опухоли был в среднем в 4,8 раза выше, чем средний показатель в ткани условно интактного яичника. Активность прекалликреина превосходила соответствующий нормативный показатель в 2,6 раза, а АЭА – в 1,5 раза.

При правостороннем процессе активность калликреина в злокачественной опухоли была повышена относительно показателя в условно интактной ткани в 4,3 раза, активность прекалликреина – в 2,3 раза, АЭА – в 1,4 раза. При левостороннем злокачественном процессе в ткани опухоли активность калликреина превосходила нормативные показатели в 5,2 раза, прекалликреина – в 2,7 раза, АЭА – в 1,4 раза.

При двусторонних поражениях яичников уровень ПК, активность К и АЭА достоверно не различался в обоих яичниках. Следует отметить отсутствие различий исследуемых показателей в контралатеральных непораженных яичниках от показателей в пораженном злокачественной опухолью парном яичнике (табл. 1).

Основными компонентами ККС являются сериновые протеиназы, одна из функций которых заключена в осуществлении

ограниченного протеолиза – важного специфического механизма функционального взаимодействия белков организма. При оценке функционирования ККС необходимо учитывать не только активность калликреина, как биологически активного вещества, но и состояние промежуточных звеньев его синтеза или распада, например прекалликреина, как предшественника [2]. Поэтому мы сочли целесообразным изучить в ткани исследуемых образцов коэффициенты соотношения прекалликреин/калликреин (ПК/К), характеризующие эффективность образования калликреина из его предшественника, а также долю активности калликреина в общей АЭА. Результаты представлены в табл. 2. Установлено, что вне зависимости от локализации злокачественной опухоли и ее распространенности коэффициент соотношения ПК/К оказался в среднем на 30% ниже, чем в ткани условно интактных яичников. Естественно, такие же значения были получены в ткани контралатеральных непораженных опухолю яичников.

Далее было изучено доленое участие активности калликреина в общей АЭА. Установлено, что в ткани злокачественной опухоли вне зависимости от ее локализации и распространенности, а так же в ткани контралатеральных яичников, процентное отношение активности калликреина к суммарной АЭА возрастало в среднем в 3,2 раза (табл. 2).

Таблица 2

Значения коэффициента прекалликреин/калликреин и процентного содержания калликреина в общей аргининэстеразной активности в ткани яичников

| Образцы ткани | Коэффициент соотношения прекалликреин/калликреин (ПК/К) | | Коэффициент соотношения калликреин/общая аргининэстеразная активность (К/АЭА) | |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| | Левый яичник | Правый яичник | Левый яичник | Правый яичник |
| Интактные яичники | 2,2±0,2 | 2,1±0,2 | 17,1±1,5 | 18,0±1,4 |
| Злокачественные опухоли правого яичника (n=10) | 1,6±0,15¹ | 1,5±0,1 ¹ | 43,1±3,5¹ | 53,3±4,2 ¹ |
| Злокачественные опухоли левого яичника (n=11) | 1,5±0,1 ¹ | 1,5±0,2¹ | 64,0±5,8 ¹ | 61,1±4,3¹ |
| Злокачественные опухоли при двустороннем поражении яичников (n=14) | 1,5±0,1 ¹ | 1,5±0,1 ¹ | 53,6±3,8 ¹ | 60,1±4,6 ¹ |

Примечание. 1 – отличие от условно интактного яичника (p<0,05).

Жирным шрифтом выделены показания в контралатеральном яичнике.

Анализируя полученные результаты изучения активности компонентов ККС, а именно: калликреина, прекалликреина, общей АЭА, а так же коэффициента ПК/К и К/АЭА, можно резюмировать следующее. В ткани злокачественной опухоли яичников вне зависимости от ее локализации имеет место активация указанной системы с увеличением содержания предшественников и качественным нарушением соотношения компонентов. Это свидетельствует о «поломке» регуляторных связей в калликреин-кининовой системе, и переходе их из разряда физиологических в статус патологических [2]. Интересно, что это же касается и контралатеральных морфологически не измененных яичников.

В отличие от плазменных калликреинов, механизм активации предшественников калликреинов в тканях с экзокринной функцией и их секретах, в частности, в половых железах практически не изучен. Наше внимание привлекла новая концепция об активации калликреин-кининовой на поверхности эндотелиальных клеток [7]. И хотя этот механизм описан как активация протеолитических систем плазмы крови, некоторые положения этой концепции могут быть применены для объяснения процессов, происходящих в тканях. Согласно этой концепции, благоприятные условия активации ККС создаются при образовании полибелкового ансамбля на поверхности эндотелиальной клетки, в состав которого входят кроме высокомолекулярного кининогена и прекалликреина, рецептор активатора плазминогена урокиназного типа (UPAR), рецептор q-субъединицы первого компонента комплемента (gC1qR), фактор XII и цитокератин 1.

Вероятно, изучение активности тканевой фибринолитической системы может дать полезную информацию для выяснения механизмов активации тканевых калликреинов.

Список литературы

1. Боброва Т.С. Семейство калликреиновых генов человека: биология и роль в развитии рака яичников и других заболеваниях // Вестник Российского онкологического научного центра РАМН. 2006. 17, № 4 С.3-12.
2. Гомазков О.А. Типы реагирования калликреин-кининовой системы при различных функциональных и патологических изменениях в организме // Патол. физиология и эксперим. терапия. 1982. № 1. С. 70–76.
3. Зорина В.Н., Козлов И.Г., Третьякова Т.В., Промзлева Н.В., Баженова Л.Г., Зорина Р.М., Рябичева Т.Г., Зорин Н.А. Некоторые реактанты острой фазы при различных типах пролиферативных заболеваний придатков матки // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 10. С. 16-19.
4. Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Терпугов А.Л. Статус трипсиновых протеиназ и кининовой системы в ткани злокачественных опухолей и полипов толстой кишки // Российский онкологический журнал. 2013. № 4. С.6-9.
5. Пасхина Т.С., Яровая Г.А. Калликреин сыворотки крови человека. Активность фермента и хроматографический метод определения // Биохимия. – 1970. 35 (5). С. 1055–1058.
6. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях // Вопр. мед.химии. 1974. 20 (6). С. 660–663.
7. Яровая Г.А., Блохина Т.Б., Нешкова Е.А. Контактная система. Новые представления о механизмах активации и биорегулирующих функциях // Биохимия. 2002. 67 (1). С. 16–29.
8. Siewinski M., Saleh Y., Popiela A., Ziolkowski P., Jelen M., Grybos M. Expression of high molecular weight cysteine proteinase inhibitor in ovarian cancer tissues: regulation of cathepsin B expression by placental CPI // Biol Chem. – 2003. – 384: 1103-1107.
9. Termini L., Maciag P., Soares F., Nonogaki S., Pereira S., Alves V., Longatto-Filho A. Villa L Analysis of human kallikrein 7 expression as a potential biomarker in cervical neoplasia // Int.J. Cancer. -2010. – 127, N2. – P.485-490.
10. Wolf K., Wu Y.I., Liu Y., Geiger J., Tam E., Overall C., Stack M.S., Friedl P. Multi-step pericellular proteolysis controls the transition from individual to collective cancer cell invasion // Nat Cell Bio. – 2007. – 19(8):893-904.