

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>

Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга

И.А. Горошинская, И.В. Каплиева, А.А. Бабасинов, Э.Е. Росторгуев, Ю.А. Петрова, Л.К. Трепитаки, А.В. Снежко, С.Г. Власов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Контакты: Ирина Александровна Горошинская iagor17@mail.ru

Введение. Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) – наиболее распространенный тип внутримозговых вторичных новообразований у взрослых – характеризуется высокой летальностью и является основной причиной смерти почти 1/5 онкологических больных. Большую роль в инвазии злокачественных клеток играет фибринолитическая система, что показано при неоплазиях различной локализации.

Цель исследования – оценить уровень и активность основных компонентов системы активации плазминогена в крови и ликворе больных с МПГМ.

Материалы и методы. В плазме крови 38 пациентов обоего пола в возрасте $59,9 \pm 8,9$ года с морфологически верифицированным первичным патологическим очагом и установленным по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга интракраниальным метастатическим поражением без наличия дислокационного синдрома методом иммуноферментного анализа исследованы основные показатели функционирования фибринолитической системы. Определены содержание и активность тканевого активатора плазминогена (tPA), активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), ингибитора 1-го типа активаторов плазминогена (PAI-1) и уровень рецептора урокиназы (uPAR). Результаты сопоставлялись с данными 18 человек без онкологической патологии (группа доноров). Уровни и активности uPA и tPA, а также уровни ингибитора PAI-1 и uPAR были также оценены в ликворе 16 больных с МПГМ и 14 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга. Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты. В плазме крови больных с МПГМ наблюдалось увеличение в 2,1 раза активности tPA, что при снижении в 3,6 раза его уровня приводило к 10-кратному повышению их соотношения ($p \leq 0,0002$). Активность uPA не изменялась, а его содержание, как и содержание uPAR, активность и содержание ингибитора PAI-1 и tPA и uPA были понижены. В ликворе больных с МПГМ уровни компонентов урокиназной системы оказались меньше по сравнению с их уровнями в ликворе больных с доброкачественными опухолями головного мозга. При доброкачественных образованиях уровень ингибитора PAI-1 был в 3,5 раза выше, чем при МПГМ ($p = 0,0000$), в то время как различий в показателях tPA в ликворе не наблюдалось.

Заключение. В крови больных с МПГМ выявлена активация лишь tPA. Полученные результаты позволяют предположить, что у пациентов с МПГМ не наблюдается повышения функциональной активности урокиназной системы в крови и, по-видимому, в ликворе в отличие от пациентов с первичными злокачественными опухолями ряда локализаций.

Ключевые слова: метастатическое поражение головного мозга, активаторы плазминогена тканевого типа, активаторы урокиназного типа, рецептор урокиназы, ингибитор активаторов плазминогена

Для цитирования: Горошинская И.А., Каплиева И.В., Бабасинов А.А. и др. Показатели фибринолитической системы в крови и ликворе больных с метастатическим поражением головного мозга. Опухоли головы и шеи 2025;15(1):12–9.
DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>

Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions

I.A. Goroshinskaya, I.V. Kaplieva, A.A. Babasinov, E.E. Rostorguev, Yu.A. Petrova, L.K. Trepitaki, A.V. Snezhko, S.G. Vlasov
National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14th Liniya St., Rostov-on-Don, 344037, Russia

Contacts: Irina Aleksandrovna Goroshinskaya iagor17@mail.ru

Introduction. Brain metastases – the most common type of intracranial secondary neoplasms in adults – are characterized by high mortality and are the main cause of death in almost 1/5 of all oncological patients. For neoplasms of various locations, it was shown that fibrinolytic system plays a large role in malignant cell invasion.

Aim. To evaluate the level and activity of the main components of the plasminogen activation system in blood and cerebrospinal fluid (CSF) of patients with brain metastases.

Materials and methods. Using enzyme immunoassay, the main parameters of fibrinolytic system functioning were determined in plasma of 38 patients of both sexes aged 59.9 ± 8.9 years with morphologically verified primary pathological tumor and magnetic resonance imaging-confirmed intracranial metastatic lesions without dislocation syndrome. The level and activity of tissue-type plasminogen activator (tPA), urokinase-type plasminogen activator (uPA), plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) and urokinase receptor (uPAR) were measured. The results were compared to data from 18 individuals without oncological pathology (donor group). The levels and activity of uPA and tPA, as well as PAI-1 inhibitor and uPAR were also evaluated in CSF of 16 patients with brain metastases and 14 patients with benign brain tumors. Statistical data processing was performed using the Statistica 10.0 software.

Results. In plasma of patients with brain metastases, tPA activity was increased 2.1-fold while its level was decreased 3.6-fold which increased their ratio 10-fold ($p \leq 0.0002$). uPA activity did not change but its level, as well as uPAR level, activity and level of PAI-1 inhibitor and tPA and uPA were decreased. In CSF of patients with brain metastases, the levels of urokinase system components were lower compared to CSF of patients with benign brain tumors. For benign tumors, PAI-1 inhibitor level was 3.5 times higher than for brain metastases ($p = 0.0000$), while there were no differences in tPA parameters in CSF.

Conclusion. In blood of patients with brain metastases, only tPA activation was observed. The results allow to propose that in patients with brain metastases, functional activity of urokinase system is not elevated in blood and, supposedly, in CSF in contrast to patients with primary malignant tumors of some locations.

Keywords: brain metastases, tissue-type plasminogen activators, urokinase-type plasminogen activators, urokinase receptor, plasminogen activator inhibitor

For citation: Goroshinskaya I.A., Kaplieva I.V., Babasinov A.A. et al. Indicators of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients with metastatic brain lesions. *Opukholi golovy i shei* = Head and Neck Tumors 2025; 15(1):12–9. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2025-15-1-12-19>

Введение

Метастатическое поражение головного мозга (МПГМ) является наиболее распространенным типом внутричерепных вторичных новообразований у взрослых, характеризующихся высокой летальностью с медианой выживаемости менее 1 года и служащих основной причиной смерти почти для 1/5 онкологических больных [1, 2]. По разным данным, МПГМ встречается у 20–40 % пациентов со злокачественными новообразованиями [3, 4]. Ежегодно эту патологию выявляют более чем у 100 тыс. человек. МПГМ характеризуется неблагоприятным прогнозом и приводит к неврологическим дефицитам, таким как судороги, паралич и снижение когнитивных способностей, которые ухудшают качество жизни пациентов и ограничивают возможности дальнейшего лечения [3]. В результате до 52 % больных с МПГМ умирают от неврологических осложнений [4].

При раке легкого, молочной железы, меланоме и почечно-клеточной карциноме приблизительно у 3/4 пациентов возникает МПГМ. Так, примерно у 25 % больных немелкоклеточным раком легкого на момент установления диагноза обнаруживают метастазы в головном мозге [5]. При этом множественные метастазы, как правило, встречаются в 41–47 % случаев. К примеру, около 1/3 больных немелкоклеточным

раком легкого IV стадии на момент установления диагноза имели ≥ 5 метастазов в головном мозге [6].

При поиске обнадеживающих методов диагностики и лечения больных с МПГМ необходимо принимать во внимание метаболические особенности патологии. Доказано участие компонентов фибринолитической системы (активаторов плазминогена, их ингибиторов и рецепторов) в процессах деструкции базальной мембраны, внеклеточного матрикса, инвазии злокачественных клеток, неоваскуляризации при многих локализациях неоплазии [7–10], однако глубокое изучение особенностей фибринолитической системы у больных с МПГМ не проводилось.

Цель исследования — оценка уровней и активности основных компонентов системы активации плазминогена в крови и ликворе больных с МПГМ.

Материалы и методы

В исследование включены 38 пациентов обоего пола в возрасте $59,9 \pm 8,9$ года с морфологически верифицированным первичным патологическим очагом (рак легкого, молочной железы, колоректальный рак, меланома) и установленным по данным магнитно-резонансной томографии головного мозга интракраниальным метастатическим поражением без дислокационного синдрома.

Проведено исследование основных показателей фибринолитической системы в плазме крови и ликворе (у некоторых больных) до начала лечения (облучения, операции). В плазме крови с помощью иммуноферментного анализа оценивали уровни и активность тканевого активатора плазминогена (tPA), активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), ингибитора активатора плазминогена 1-го типа (PAI-1) и уровень рецептора урокиназы (uPAR). Вычислены соотношения активности и содержания tPA ($tPA_{\text{акт.}}/tPA_{\text{сод.}}$) и uPA ($uPA_{\text{акт.}}/uPA_{\text{сод.}}$), их ингибитора (PAI-1 $_{\text{акт.}}/PAI-1_{\text{сод.}}$), а также соотношения содержания uPAR к активности uPA ($uPAR_{\text{сод.}}/uPA_{\text{акт.}}$) и к содержанию uPA ($uPAR_{\text{сод.}}/uPA_{\text{сод.}}$).

Результаты сравнивали с данными исследования крови 18 человек без онкологической патологии (группа доноров), сопоставимых по возрасту с больными.

Уровни и активность uPA и tPA, а также уровни ингибитора PAI-1 и uPAR исследованы в ликворе 16 больных с МПГМ и 14 пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 10.0 с использованием *t*-теста Стьюдента для двух независимых выборок и непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Соответствие нормальному распределению оценивали с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку во многих случаях распределение было близко к нормальному, данные представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка среднего ($M \pm m$), а также медианы и интерквартильного размаха с указанием значений нижнего и верхнего квартилей ($Me [Q_{25}; Q_{75}]$).

Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$, имеющими тенденцию к статистической значимости — при $0,05 < p < 0,1$.

Результаты

Результаты оценки уровней и активности tPA и uPA представлены в табл. 1.

До лечения в крови всех больных с МПГМ наблюдалось более чем двукратное увеличение $tPA_{\text{акт.}}$ и снижение в среднем в 3,6 раза $tPA_{\text{сод.}}$ ($p = 0,0000$) относительно этих показателей у доноров, что привело к 10-кратному повышению их соотношения ($p = 0,0002$). В отличие от тканевого активатора $uPA_{\text{акт.}}$ в крови больных с МПГМ не была увеличена. Содержание uPA оказалось в 3 раза ниже, чем в плазме крови доноров ($p = 0,0000$), что привело к повышению соотношения его активности и содержания в 2,8 раза по сравнению с данным показателем в крови доноров ($p = 0,0000$).

Результаты исследования PAI-1, являющегося ингибитором как tPA, так и uPA, показали, что его активность и содержание в плазме крови больных с МПГМ в 2,4 и 2,2 раза соответственно были ниже, чем в крови доноров ($p = 0,0000$) при отсутствии значимого изменения соотношения $PAI-1_{\text{акт.}}/PAI-1_{\text{сод.}}$.

Содержание растворимой формы рецептора урокиназы (suPAR) до начала лечения было в среднем в 1,8 раза ниже у всех включенных в исследование пациентов с МПГМ по сравнению с этим показателем у доноров ($p = 0,000001$).

Поскольку uPA и uPAR часто рассматривают как единую урокиназную систему — uPAS [11, 12], выявлено их соотношение (suPAR/uPA). Соотношение $suPAR_{\text{сод.}}$ и $uPA_{\text{акт.}}$ в крови большинства больных с МПГМ оказалось в среднем в 1,6 раза ниже, чем у доноров ($p < 0,0007$), в то время как соотношение $suPAR_{\text{сод.}}$ и $uPA_{\text{сод.}}$ — в 1,6 раза выше, чем в крови доноров ($p = 0,0018$).

Результаты оценки основных показателей фибринолитической системы в ликворе 16 вошедших в исследование пациентов с МПГМ показали, что уровни компонентов урокиназной системы были ниже по сравнению с их уровнем в ликворе больных с доброкачественными опухолями головного мозга. Активность uPA оказалась статистически значимо меньше (в 2,1 раза) ($p = 0,0009$). Выраженная тенденция к снижению была характерна и для $uPA_{\text{сод.}}$ ($p = 0,052$). При этом более высокий по сравнению с пациентами с доброкачественными опухолями уровень uPA выявлен только в ликворе 3 больных с МПГМ, его средний уровень у остальных 13 пациентов оказался в 2,1 раза ниже, чем у пациентов с доброкачественными новообразованиями ($p = 0,0024$). Однонаправленность различий в активности и содержании uPA обусловила отсутствие изменений их соотношения. Менее выраженными были различия в $uPAR_{\text{сод.}}$: при доброкачественных опухолях это соотношение оказалось в 1,4 раза выше ($p = 0,0441$), чем при МПГМ. Наиболее значимые различия наблюдались в уровне ингибитора PAI-1, который в ликворе больных с метастазами был почти в 3,5 раза ниже по сравнению с его содержанием при доброкачественных опухолях ($p = 0,00003$). При этом снижение уровня ингибитора PAI-1 не оказывало влияния на другой компонент системы активации плазминогена — тканевой активатор tPA. Активность и содержание tPA в ликворе больных с МПГМ и доброкачественными опухолями были одинаковыми (табл. 2).

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о выраженной активации tPA в плазме крови больных с МПГМ, на что указывает более чем 10-кратное увеличение соотношения его активности и содержания, обусловленное статистически значимым повышением активности этого белка, несмотря на снижение плазменной концентрации.

Повышение уровня tPA в крови отмечено при злокачественных опухолях разных локализаций: раке эндометрия [13, 14], поджелудочной железы, меланоме, нейробластоме [15]. Уровень этого белка в плазме крови при раке яичников предложен в качестве

Таблица 1. Показатели фибринолитической системы в плазме крови больных с метастатическим поражением головного мозга и доноров, $M \pm m$; Me [Q_{25} ; Q_{75}]**Table 1. Fibrinolytic system indices in blood plasma of patients with metastatic brain lesions and donors, $M \pm m$; Me [Q_{25} ; Q_{75}]**

Показатель Parameter	Доноры ($n = 18$) Donors ($n = 18$)	Больные с метастатическим поражением головного мозга ($n = 38$) Patients with metastatic brain lesions ($n = 38$)
$tPA_{акт.}$, Ед/мл $tPA_{акт.}$, U/ml	$0,130 \pm 0,014$ $0,115 [0,094; 0,168]$	$0,271 \pm 0,015$ $0,280 [0,190; 0,340]$ $p_d = 0,000000$
$tPA_{сод.}$, нг/мл $tPA_{сод.}$, ng/ml	$11,547 \pm 0,529$ $11,75 [9,80; 12,96]$	$3,189 \pm 0,321$ $2,930 [1,835; 3,970]$ $p_d = 0,000000$
Соотношение $tPA_{акт.}/tPA_{сод.}$ Ratio $tPA_{акт.}/tPA_{сод.}$	$0,0120 \pm 0,0017$ $0,0109 [0,0068; 0,0138]$	$0,1259 \pm 0,0193$ $0,0955 [0,0567; 0,1348]$ $p_d = 0,000228$
$uPA_{акт.}$, Ед/мл $uPA_{акт.}$, U/ml	$0,0502 \pm 0,0034$ $0,0491 [0,040; 0,059]$	$0,0467 \pm 0,0025$ $0,048 [0,036; 0,058]$
$uPA_{сод.}$, нг/мл $uPA_{сод.}$, ng/ml	$2,499 \pm 0,215$ $2,415 [1,70; 2,80]$	$0,824 \pm 0,051$ $0,720 [0,64; 0,95]$ $p_d = 0,000000$
Соотношение $uPA_{акт.}/uPA_{сод.}$ Ratio $uPA_{акт.}/uPA_{сод.}$	$0,0214 \pm 0,0017$ $0,0203 [0,0163; 0,0247]$	$0,0607 \pm 0,0036$ $0,0585 [0,047; 0,0806]$ $p_d = 0,000000$
$suPAR_{сод.}$, нг/мл $suPAR_{сод.}$, ng/ml	$2,646 \pm 0,169$ $2,417 [2,098; 3,035]$	$1,462 \pm 0,124$ $1,244 [1,055; 1,679]$ $p_d = 0,000001$
Соотношение $suPAR_{сод.}/uPA_{акт.}$ Ratio $suPAR_{сод.}/uPA_{акт.}$	$54,75 \pm 4,49$ $49,63 [43,02; 68,82]$	$34,09 \pm 3,31$ $29,17 [19,62; 37,11]$ $p_d = 0,000664$
Соотношение $suPAR_{сод.}/uPA_{сод.}$ Ratio $suPAR_{сод.}/uPA_{сод.}$	$1,119 \pm 0,084$ $1,089 [0,941; 1,385]$	$1,825 \pm 0,142$ $1,686 [1,319; 1,965]$ $p_d = 0,001806$
$PAI-1_{акт.}$, Ед/мл $PAI-1_{акт.}$, U/ml	$5,813 \pm 0,324$ $5,77 [4,79; 6,75]$	$2,406 \pm 0,274$ $2,010 [1,455; 2,765]$ $p_d = 0,000000$
$PAI-1_{сод.}$, нг/мл $PAI-1_{сод.}$, ng/ml	$72,27 \pm 8,37$ $75,60 [48,50; 105,00]$	$33,35 \pm 3,16$ $27,65 [18,85; 48,55]$ $p_d = 0,000002$
Соотношение $PAI-1_{акт.}/PAI-1_{сод.}$ Ratio $PAI-1_{акт.}/PAI-1_{сод.}$	$0,0946 \pm 0,0099$ $0,0775 [0,0653; 0,1054]$	$0,0842 \pm 0,0100$ $0,0720 [0,0407; 0,1044]$

Примечание. p_d – различия статистически значимы; $M \pm m$ – среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего; Me – медиана; Q_{25} – 25-й квартиль; Q_{75} – 75-й квартиль; $tPA_{акт.}$ – активность тканевого активатора плазминогена; $tPA_{сод.}$ – содержание тканевого активатора плазминогена; $uPA_{акт.}$ – активность активатора плазминогена урокиназного типа; $uPA_{сод.}$ – содержание активатора плазминогена урокиназного типа; $suPAR_{сод.}$ – содержание растворимого рецептора урокиназы; $PAI-1_{акт.}$ – активность ингибитора активаторов плазминогена I-го типа; $PAI-1_{сод.}$ – содержание ингибитора I-го типа.

Note. p_d – differences are statistically significant; $M \pm m$ – mean $\pm$ standard error of mean; Me – median; Q_{25} – 25th quartile; Q_{75} – 75th quartile; $tPA_{акт.}$ – activity of tissue-type plasminogen activator; $tPA_{сод.}$ – level of tissue-type plasminogen activator; $uPA_{акт.}$ – activity of urokinase-type plasminogen activator; $uPA_{сод.}$ – level of urokinase-type plasminogen activator; $suPAR_{сод.}$ – level of soluble urokinase receptor; $PAI-1_{акт.}$ – activity of plasminogen activator inhibitor type I; $PAI-1_{сод.}$ – level of plasminogen activator inhibitor type I.

Таблица 2. Показатели фибринолитической системы в ликворе пациентов с метастатическим поражением и доброкачественными опухолями головного мозга, $M \pm m$, $Me [Q_{25}; Q_{75}]$ **Table 2.** Fibrinolytic system indices in cerebrospinal fluid of patients with metastatic lesions and benign brain tumors, $M \pm m$; $Me [Q_{25}; Q_{75}]$

Показатель Parameter	Пациенты с доброкачественными опухолями головного мозга ($n = 14$) Benign brain tumors ($n = 14$)	Пациенты с метастатическим поражением головного мозга ($n = 16$) Metastatic brain lesions ($n = 16$)
$uPA_{акт.}$, Ед/мл $uPA_{акт.}$, U/ml	$0,0159 \pm 0,0022$ $0,013 [0,011; 0,0159]$	$0,0076 \pm 0,0008$ $0,0077 [0,0054; 0,0093]$ $p = 0,000900$
$uPA_{сол.}$, нг/мл $uPA_{сол.}$, ng/ml	$0,684 \pm 0,094$ $0,676 [0,35; 0,95]$	$0,441 \pm 0,077 (n = 16)$ $0,342 [0,202; 0,595]$ $p = 0,052391$ $0,322 \pm 0,047 (n = 13)$ $0,322 [0,194; 0,350]$ $p = 0,002426$
Соотношение $uPA_{акт.}/uPA_{сол.}$ Ratio $uPA_{акт.}/uPA_{сол.}$	$0,0265 \pm 0,0028$ $0,0262 [0,0183; 0,0305]$	$0,0348 \pm 0,0077 (n = 16)$ $0,0319 [0,0089; 0,0463]$ $0,0365 \pm 0,0086 (n = 13)$ $0,0323 [0,0212; 0,0456]$
$suPAR_{сол.}$, нг/мл $suPAR_{сол.}$, ng/ml	$0,751 \pm 0,094$ $0,756 [0,471; 0,867]$	$0,525 \pm 0,057$ $0,490 [0,412; 0,590]$ $p = 0,044126$
$PAI-1_{сол.}$, нг/мл $PAI-1_{сол.}$, ng/ml	$4,600 \pm 0,702$ $4,100 [2,600; 5,700]$	$1,331 \pm 0,064$ $1,350 [1,250; 1,450]$ $p = 0,000030$
$tPA_{акт.}$, Ед/мл $tPA_{акт.}$, U/ml	$0,122 \pm 0,008$ $0,122 [0,110; 0,140]$	$0,133 \pm 0,008$ $0,134 [0,100; 0,150]$
$tPA_{сол.}$, нг/мл $tPA_{сол.}$, ng/ml	$0,217 \pm 0,035$ $0,217 [0,110; 0,270]$	$0,217 \pm 0,027$ $0,220 [0,110; 0,315]$

Примечание. p — различия статистически значимы; $M \pm m$ — среднее значение $\pm$ стандартная ошибка среднего; Me — медиана; Q_{25} — 25-й квартиль; Q_{75} — 75-й квартиль; $tPA_{акт.}$ — активность тканевого активатора плазминогена; $tPA_{сол.}$ — содержание тканевого активатора плазминогена; $uPA_{акт.}$ — активность активатора плазминогена урокиназного типа; $uPA_{сол.}$ — содержание активатора плазминогена урокиназного типа; $suPAR_{сол.}$ — содержание растворимого рецептора урокиназы; $PAI-1_{акт.}$ — активность плазминогена 1-го типа; $PAI-1_{сол.}$ — содержание плазминогена 1-го типа.

Note. p — differences are statistically significant; $M \pm m$ — mean $\pm$ standard error of mean; Me — median; Q_{25} — 25th quartile; Q_{75} — 75th quartile; $tPA_{акт.}$ — activity of tissue-type plasminogen activator; $tPA_{сол.}$ — level of tissue-type plasminogen activator; $uPA_{акт.}$ — activity of urokinase-type plasminogen activator; $uPA_{сол.}$ — level of urokinase-type plasminogen activator; $suPAR_{сол.}$ — level of soluble urokinase receptor; $PAI-1_{акт.}$ — activity of plasminogen activator inhibitor type 1; $PAI-1_{сол.}$ — level of plasminogen activator inhibitor type 1.

маркера выживаемости больных. По данным J. Teliga-Czajkowska и соавт., у пациенток с $tPA > 6,5$ мг/л в начале химиотерапии вероятность 5-летней выживаемости составила 34 %, у пациенток с $tPA < 6,5$ — 72,7 % ($p < 0,006$) [16]. Показано, что дефицит плазминогена из-за низкого содержания активаторов tPA и uPA ограничивает рост опухоли кожи у мышей, что обусловлено тромбозом и потерей проходимости сосудистой сети опухоли, приводящими к ее некрозу [17]. В то же время предполагается, что при раке молочной железы высокое $tPA_{сол.}$ или более низкая $PAI-1_{акт.}$ способствуют усилению процесса фибринолиза и лучшему прогнозу [18]. Таким образом, выявленное повышение $tPA_{акт.}$ в плазме крови больных с МПГМ согласуется с данными литературы о роли этого активатора в развитии злокачественного процесса,

хотя в последние годы больше внимания уделяют исследованию uPA .

Согласно данным литературы в большинстве случаев при первичных опухолях различной локализации наблюдается повышение уровней компонентов урокиназной системы — uPA и $uPAR$. Так, при аденокарциноме желудка и толстой кишки без отдаленных метастазов установлено в среднем трехкратное повышение $uPA_{сол.}$ в сыворотке крови пациентов обоего пола. У женщин наблюдалось увеличение в 1,5 раза уровня $uPAR$ в сыворотке, что сопровождалось значительно более высокой экспрессией uPA и $uPAR$ в ткани опухоли по сравнению с нормальной тканью [11]. Повышение $uPA_{сол.}$ и $uPAR_{сол.}$ в опухолевой ткани и сыворотке крови описано во многих исследованиях при различных типах рака, включая рак молочной, поджелудочной

желез, толстой кишки, желудка, кожи и яичников, в то время как в нормальных и здоровых тканях, в том числе в тканях, прилегающих к опухоли, экспрессия этих белков отсутствует или характеризуется низким уровнем. При этом повышенная экспрессия uPA, uPAR или одновременно обоих белков тесно связана с худшими клинико-патологическими показателями и неблагоприятным прогнозом у пациентов с аденокарциномой протоков поджелудочной железы [12].

В отличие от этого, согласно результатам наших исследований, у больных с МПГМ наблюдается более низкое uPAR_{сол.} в крови по сравнению со здоровыми донорами при одинаковом uPA_{сол.} В норме активация урокиназной системы, осуществляющей превращение плазминогена в плазмин (протеазу широкой субстратной специфичности), необходима для заживления ран и регенерации тканей. Она участвует в процессах воспаления, протеолитической активации ряда факторов роста и цитокинов, задепонированных во внеклеточном матриксе [7, 11]. Поэтому снижение uPAR_{сол.} приводит к нарушению соотношения компонентов урокиназной системы, можно рассматривать в качестве фактора, ухудшающего состояние больных. Результаты рандомизированного проспективного исследования продемонстрировали, что при раке молочной железы без поражения лимфатических узлов у женщин с низкими уровнями uPA и ингибитора PAI-1 хороший результат достигается даже без адъювантной химиотерапии, а высокая концентрация этих биомаркеров является одним из наиболее информативных прогностических критериев, используемых для выявления пациенток, которым показана химиотерапия [19].

Согласно полученным нами данным при МПГМ в ликворе все показатели, характеризующие функционирование системы урокиназного активатора плазминогена, статистически значимо ниже, чем при доброкачественных опухолях головного мозга. Так, у большинства пациентов с МПГМ uPA_{акт.} и uPA_{сол.} оказались более чем в 2 раза меньше, чем у пациентов с доброкачественными новообразованиями головного мозга, что со-

провождалось снижением в несколько раз ингибитора PAI-1_{сол.} и меньшим uPAR_{сол.} Следует отметить, что при доброкачественных опухолях других локализаций наблюдается снижение uPAR_{сол.} в плазме крови (т.е. suPAR). Так, недавно установлено уменьшение его содержания в 1,7–1,8 раза при лейомиомах матки у женщин всех возрастных групп [20], в то время как при раке тела матки статистически значимое снижение suPAR_{сол.} в 1,7 раза отмечено только у больных репродуктивного возраста [21].

По данным А. Azam и соавт., повышенная экспрессия uPAR в ткани опухоли значимо коррелирует с более низкими показателями выживаемости пациентов с глиомой [22]. В целом низкий уровень suPAR в крови является положительным прогностическим фактором при любом патологическом состоянии человека, в то время как высокие концентрации этого белка служат показателями большей смертности и у пациентов с различными заболеваниями, и у здоровых людей [23].

Заключение

В плазме крови больных с МПГМ выявлены более чем двукратное повышение tPA_{акт.} и отсутствие изменения активности uPA_{акт.} при снижении содержания обоих типов активаторов, а также PAI-1_{акт.} и PAI-1_{сол.} и suPAR_{сол.} В ликворе все показатели, связанные с функционированием урокиназной системы, были ниже, чем при доброкачественных опухолях при отсутствии различий в активности и содержании tPA. Полученные данные позволяют предположить, что для больных с МПГМ не характерно повышение функциональной активности урокиназной системы в крови, а также, по-видимому, и в ликворе, в отличие от больных с первичным злокачественным ростом ряда локализаций. Интерес представляет исследование динамики показателей системы факторов, участвующих в активации плазминогена, при разных вариантах радиохирургического лечения больных с МПГМ, сравнительный анализ которых будет представлен в следующих работах.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tyagi A., Wu S.Y., Watabe K. Metabolism in the progression and metastasis of brain tumors. *Cancer Lett* 2022;539:215713. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215713
2. Aizer A.A., Lamba N., Ahluwalia M.S. et al. Brain metastases: a Society for Neuro-Oncology (SNO) consensus review on current management and future directions. *Neuro Oncol* 2022;24(10):1613–46. DOI: 10.1093/neuonc/noac118
3. Sacks P., Rahman M. Epidemiology of Brain Metastases. *Neurosurg Clin N Am* 2020;31(4):481–8. DOI: 10.1016/j.nec.2020.06.001
4. Christ S.M., Thiel G.W., Heesen P. et al. Influence of brain metastases on the classification, treatment, and outcome of patients with extracranial oligometastasis: a single-center cross-sectional analysis. *Radiat Oncol* 2024;19(1):148. DOI: 10.1186/s13014-024-02542-2
5. Puşcaşu A., Moinard-Butot F., Nannini S. et al. Brain metastases as inaugural sign of non-small cell lung carcinoma: Case series and review of literature. *Cancers (Basel)* 2024;16(17):3105. DOI: 10.3390/cancers16173105
6. Swart E.M., Noordhof A.L., Damhuis R.A.M. et al. Survival of patients with KRAS G12C mutated stage IV non-small cell lung cancer with and without brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors. *Lung Cancer* 2023;182:107290. DOI: 10.1016/j.lungcan.2023.107290

7. Mahmood N., Mihalciou C., Rabbani S.A. Multifaceted role of the urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its receptor (uPAR): diagnostic, prognostic, and therapeutic applications. *Front Oncol* 2018;8:24. DOI: 10.3389/fonc.2018.00024
8. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost* 2018;118(12):2020–36. DOI: 10.1055/s-0038-1675399
9. Bharadwaj A.G., Holloway R.W., Miller V.A., Waisman D.M. Plasmin and plasminogen system in the tumor microenvironment: Implications for cancer diagnosis, prognosis, and therapy. *Cancers (Basel)* 2021;13(8):1838. DOI: 10.3390/cancers13081838
10. Alfieri M., Meo L., Ragno P. Posttranscriptional regulation of the plasminogen activation system by non-coding RNA in cancer. *Int J Mol Sci* 2023;24(2):962. DOI: 10.3390/ijms24020962
11. Климович П.С., Рубина К.А., Миронов Н.А. и др. Предварительная оценка возможности использования урокиназы uPA и рецептора урокиназы uPAR как универсальных диагностических критериев у пациентов с аденокарциномой желудка и толстой кишки. *Современная онкология* 2021;23(4):674–9. DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246
12. Klimovich P.S., Rubina K.A., Mironov N.A. et al. Preliminary assessment of the possibility of using urokinase uPA and urokinase receptor uPAR as universal diagnostic criteria in patients with gastric and colon adenocarcinoma. *Sovremennaya onkologiya = Current Oncology* 2021;23(4):674–9. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2021.4.201246
13. Kumar A.A., Buckley B.J., Ranson M. The urokinase plasminogen activation system in pancreatic cancer: Prospective diagnostic and therapeutic targets. *Biomolecules* 2022;12(2):152. DOI: 10.3390/biom12020152
14. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Черярина Н.Д. Состояние тканевой фибринолитической системы при опухолях женской репродуктивной системы. *Достижения современных естественных наук* 2014;4:46–8. Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Cheryarina N.D. The state of the tissue fibrinolytic system in tumors of the female reproductive system. *Dostizheniya sovremennyh estestvennyh nauk = Achievements of Modern Natural Sciences* 2014;4:46–8. (In Russ.).
15. Abbink K., Zusterzeel P.L.M., Geurts-Moespot A. et al. Prognostic significance of VEGF and components of the plasminogen activator system in endometrial cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2020;146(7):1725–35. DOI: 10.1007/s00432-020-03225-7
16. Diaz V.M., Hurtado M., Thomson T.M. et al. Specific interaction of tissue-type plasminogen activator (t-PA) with annexin II on the membrane of pancreatic cancer cells activates plasminogen and promotes invasion *in vitro*. *Gut* 2004;53(7):993–1000. DOI: 10.1136/gut.2003.026831
17. Teliga-Czajkowska J., Sienko J., Jalinik K. et al. Prognostic value of tissue plasminogen activator (tPA) in patients with epithelial ovarian cancer undergoing chemotherapy. *Ginek Pol* 2019;90(5):235–41. DOI: 10.5603/GPa.2019.0043
18. Hald A., Eickhardt H., Maerkedahl R.B. et al. Plasmin-driven fibrinolysis facilitates skin tumor growth in a gender-dependent manner. *FASEB J* 2012;26(11):4445–57. DOI: 10.1096/fj.12-208025
19. Wrzeszcz K., Słomka A., Zarychta E. et al. Tissue plasminogen activator as a possible indicator of breast cancer relapse: a preliminary, prospective study. *J Clin Med* 2022;11(9):2398. DOI: 10.3390/jcm11092398
20. Duffy M.J., McGowan P.M., Harbeck N. et al. uPA and PAI-1 as biomarkers in breast cancer: validated for clinical use in level-of-evidence-1 studies. *Breast Cancer Res* 2014;16(4):428. DOI: 10.1186/s13058-014-0428-4
21. Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М. и др. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. *Современные проблемы науки и образования* 2024;3:1. DOI: 10.17513/spno.33364
22. Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M. et al. Age-related characteristics of the blood fibrinolytic system in women with uterine fibroid. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya = Modern Problems of Science and Education* 2024;3:1. (In Russ.). DOI: 10.17513/spno.33364
23. Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М. и др. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки. *Сибирский научный медицинский журнал* 2024;44(4):105–12. Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M. et al. Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer. *Sibirskiy nauchnyy medicinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal* 2024;44(4):105–12. (In Russ.). DOI: 10.18699/SSMJ2024041
24. Azam A., Kurbegovic S., Carlsen E.A. et al. Prospective phase II trial of [68Ga]Ga-NOTA-AE105 uPAR-PET/MRI in patients with primary gliomas: Prognostic value and implications for uPAR-targeted radionuclide therapy. *EJNMMI Res* 2024;14(1):100. DOI: 10.1186/s13550-024-01164-9
25. Ismail A., Hayek S.S. Role of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep* 2023;25(12):1797–810. DOI: 10.1007/s11886-023-01991-7

Вклад авторов

И.А. Горошинская: анализ и интерпретация полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;
И.В. Каплиева: разработка концепции и дизайна исследования, редактирование;
А.А. Бабасинов: сбор материала, анализ клинических данных больных;
Э.Е. Росторгуев: диагностика, лечение больных, научное редактирование;
Ю.А. Петрова, Л.К. Трепитак: подготовка проб, проведение иммуноферментного анализа основных компонентов фибринолитической системы в крови и ликворе больных, составление рядов полученных данных;
А.В. Снежко: научное редактирование, консультирование больных;
С.Г. Власов: анализ клинических характеристик течения заболевания.

Authors' contributions

I.A. Goroshinskaya: analysis and interpretation of the data obtained, review of publications on the topic of the article, article writing;
I.V. Kaplieva: development of the research concept and design, editing;
A.A. Babasinov: collection of material, analysis of clinical data of patients;
E.E. Rostorguev: diagnosis, treatment of patients, scientific editing;
Yu.A. Petrova, L.K. Tripitaki: sample preparation, enzyme immunoassay of the main components of the fibrinolytic system in the blood and cerebrospinal fluid of patients, compilation of series of obtained data;
A.V. Snezhko: scientific editing, patient counseling;
S.G. Vlasov: analysis of the clinical characteristics of the course of the disease.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Горошинская / I.A. Goroshinskaya: <https://orcid.org/0000-0001-6265-8500>

И.В. Каплиева / I.V. Kaplieva: <https://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Ю.А. Петрова / Yu.A. Petrova: <https://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Л.К. Трепитаки / L.K. Tripitaki: <https://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

А.В. Снежко / A.V. Snezhko: <https://orcid.org/0000-0003-3998-8004>

С.Г. Власов / S.G. Vlasov: <https://orcid.org/0000-0002-4680-8991>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Funding. The article was prepared without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Протокол исследования одобрен советом по биомедицинской этике ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России (протокол № 27 от 09.09.2022).

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of National Medical Research Center for Oncology, Ministry of Health of Russia (protocol No. 27 dated 09.09.2022).

All patients gave written informed consent to participate in the study.

Статья поступила: 23.01.2025. **Принята к публикации:** 24.02.2025. **Опубликована онлайн:** 25.03.2025.

Article submitted: 23.01.2025. **Accepted for publication:** 24.02.2025. **Published online:** 25.03.2025.