

А. Ставнийчук, асп.,  
А. Савчук, д-р биол. наук  
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,  
Абдул Хе Хан, д-р биол. наук,  
В. К. Янкевич, асп.,  
Дж. Д. Имиг, д-р биол. наук  
кафедра фармакологии и токсикологии,  
Медицинский колледж штата Висконсин, Милуоки, Висконсин, США,  
Д. Мерк, д-р биол. наук  
Институт фармацевтической химии,  
Франкфуртский университет им. Гёте, Франкфурт-на-Майне, Германия

### ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЯ DM509 НА ФИБРОЗ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ

Фиброз почек является ключевым событием в развитии хронического заболевания почек, что приводит к терминальной стадии почечной недостаточности. К сожалению, сейчас мало лекарственных средств, способных предотвращать фиброз в почках, сопровождающийся прогрессией хронического заболевания почек в терминальной стадии почечной недостаточности. Полученные результаты с использованием модели односторонней обструкции мочеточника у мышей показывают эффективность нового агента двойного действия DM509 для предотвращения почечного фиброза. DM509 является одновременно агонистом фарнезоидного X-рецептора и растворимого ингибитора епоксидгидролазы. В этом исследовании были взяты 8-12-недельные самцы C57BL/6J, которые подверглись хирургическому вмешательству, что приводило к развитию односторонней обструкции мочеточника, и контрольная группа. Мыши в течение 10 дней получали DM509 (10 мг/кг/сутки) или раствор, не содержащий DM509, вместе с питьевой водой за день до операции. Образцы тканей почек и крови были собраны в конце эксперимента. В группе с односторонней обструкцией мочеточника была обнаружена дисфункция почек, сопровождающаяся повышенным содержанием азота мочевины в крови по сравнению с контрольной группой ( $63 \pm 7$  vs.  $34 \pm 6$  мг/с). Показано снижение содержания азота мочевины в крови на 36 % у мышей с односторонней обструкцией мочеточника, которые получали DM509, по сравнению с мышами с данной патологией без лечения, что, в свою очередь, доказывало эффективность DM509 в предотвращении почечной дисфункции. У мышей с односторонней обструкцией мочеточника, не получивших DM509, было обнаружено развитие фиброза почек с повышенным содержанием гидроксипролина в почках и повышенное содержание коллагена в гистологических срезах почек. В группе, получившей DM509, содержание гидроксипролина в почках и коллагена было на 34-66 % ниже, что указывает на эффективность этого агента в лечении почечного фиброза. Таким образом, мы показали, что новый DM509 эффективен для предотвращения дисфункции почек и почечного фиброза с использованием мышиной модели односторонней обструкции мочеточника.

Ключевые слова: растворимый ингибитор епоксидгидролазы, агонист фарнезоидных x-рецепторов, фиброз почек.

УДК: 616.62-006.6-073

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728\\_2748.2020.80.15-19](https://doi.org/10.17721/1728_2748.2020.80.15-19)

В. Дмитрик, асп.,  
О. Савчук, д-р биол. наук  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,  
П. Яковлев, канд. мед. науд.  
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

### ПОКАЗНИКИ ДЕЯКИХ КОМПОНЕНТІВ СИСТЕМИ АКТИВАЦІЇ ПЛАЗМІНОГЕНУ ПРИ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Рак сечового міхура (PCM) продовжує бути захворюванням з високим показником смертності. Рак сечового міхура є шостим для чоловіків та сімнадцятим для жінок за частотою злоякісним утворенням у всьому світі. Інвазія та метастазування злоякісних пухлин зумовлені послідовністю процесів, серед яких – втрата клітинно-клітинної та/або клітинно-матричної адгезії, протеоліз та індукція ангіогенезу. Різні системи протеаз задіяні в цих процесах, особливо в процесі інвазії та розвитку метастазів. Однією з таких систем протеаз є система активації плазміногену (АП) або фібринолізу. Зміни в балансі системи активації плазміногену досліджені при багатьох типах злоякісних новоутворень і можуть не тільки свідчити про функціонування цієї системи, але й мати прогностичне значення. При злоякісних новоутвореннях компоненти цієї системи беруть участь у рості, інвазії та метастазуванні пухлин, впливаючи на процеси клітинної міграції та ангіогенезу. Основним і вже добре дослідженим компонентом системи активації плазміногену є серинова протеїназа – активатор плазміногену урокіназного типу (urokinase-type PA), скорочено uPA. На відміну від uPA, активатор плазміногену тканного типу (tPA) характеризується високою афінністю до фібрину і бере участь в тромболізі. У тканинах пухлин синтезуються обидва типи активаторів плазміногену: tPA та uPA. Найбільше значення серед інгібіторів фібринолізу має інгібітор активатора плазміногену першого типу (PAI-1), залучений до патогенезу багатьох серцево-судинних захворювань, а також до злоякісних онкологічних новоутворень. Метою даного дослідження було виявити зміни вмісту активатора плазміногену тканного типу tPA та PAI-1 у плазмі крові хворих на PCM при різних стадіях захворювання. У дослідженні брали участь 40 чоловіків, у яких був верифікований діагноз – PCM. Вміст tPA та PAI-1 у передопераційній плазмі крові визначали імуноферментним методом у модифікації ELISA. У ході дослідження було встановлено зміни вмісту tPA та PAI-1 у плазмі крові на різних стадіях, що може характеризувати ріст та інвазію пухлин і поповнити існуючі відомості щодо захворювання.

Ключові слова: рак сечового міхура, tPA, PAI-1, система активації плазміногену.

**Вступ.** Рак сечового міхура (PCM) є шостим для чоловіків та сімнадцятим для жінок за частотою злоякісним утворенням у всьому світі [21]. Серед злоякісних новоутворень сечостатевої системи він є найчастішим після раку простати. Патологічна гістологія свідчить про те, що більше 90 % PCM є карциномою перехідного епітелію. Більш того, частота виникнення PCM у 3-4 рази вища в чоловіків, аніж у жінок [11, 21].

Інвазія та метастазування злоякісних пухлин зумовлені послідовністю процесів, серед яких – втрата клітинно-клітинної та/або клітинно-матричної адгезії, про-

теоліз та індукція ангіогенезу [3, 8]. Різні системи протеаз задіяні в цих процесах, особливо в процесі інвазії та розвитку метастазів. Однією з таких систем протеаз є система активації плазміногену (АП) або фібринолізу. АП контролює не тільки вміст фібрину в судинах, але бере участь у багатьох фізіологічних і патологічних процесах. При злоякісних новоутвореннях компоненти цієї системи беруть участь у рості, інвазії та метастазуванні пухлин, впливаючи на процеси клітинної міграції та ангіогенезу. Зміни в балансі системи активації плазміногену досліджені при багатьох типах злоякісних но-

воутворень і можуть не тільки свідчити про функціонування цієї системи, але й мати прогностичне значення. Експресія компонентів системи активації плазміногену модулюється цитокінами та факторами росту, баланс останніх порушений при онкологічних новоутвореннях. Уперше залежність між системою фібринолізу та злоскісними новоутвореннями була припущена дослідником Трюссо [20]. Роль системи активації плазміногену привернула увагу дослідників не тільки з погляду патогенезу ускладнених кровотеч при злоскісних новоутвореннях, але й з погляду прогресування пухлин [13].

Основним та вже добре дослідженим компонентом системи активації плазміногену є серинова протеїназа – активатор плазміногену урокіназного типу (urokinase-type PA), скорочено uPA. На відміну від tPA, активатор плазміногену тканинного типу (tPA) характеризується високою афінністю до фібрину і бере участь у тромболізі. У тканинах пухлин синтезуються обидва типи активаторів плазміногену: tPA та uPA. Найбільше значення серед інгібіторів фібринолізу має PAI-1, залучений до патогенезу багатьох серцево-судинних захворювань, а також до злоскісних онкологічних новоутворень. Активність системи активації плазміногену може бути нейтралізована двома основними специфічними інгібіторами: PAI-1 та PAI-2 [3, 17]. Дослідження при різних онкологічних захворюваннях вказують на підвищений вміст компонентів системи активації плазміногену [6, 9, 12, 16, 18].

Метою даного дослідження було виявити зміни вмісту tPA та PAI-1 у плазмі крові хворих на РСМ на різних стадіях захворювання.

**Матеріали і методи.** У дослідженні брали участь 40 пацієнтів (чоловіки) віком 52–76 років, які очікували на хірургічне втручання для лікування РСМ. Групу контролю становили 10 здорових донорів того ж віку. Пацієнти та донори були проінформовані про участь у дослідженні та підписали відповідний договір. Усі пацієнти піддавалися стандартній передопераційній перевірці, яка включала загальний аналіз крові, сечі, біохімічний аналіз крові, імунограму, комп'ютерну томографію з контрастуванням для дослідження розмірів пухлини та метастазування. Для характеризування стадії використовували TNM класифікацію AJCC, 8 видання. Дослі-

дження узгоджене з етичним комітетом ННЦ Інституту біології та медицини (Київ, Україна). Передопераційні зразки крові були зібрані вранці перед операцією. Кров у пацієнтів відбирали натщесерце. Цільну кров з антикоагулянтом центрифугували при 3000 об/хв при 4 °С, заморожували та зберігали при -20 °С.

Вміст tPA та PAI-1 визначали імуноферментним методом у модифікації ELISA [10]. У плашки для імуноферментного аналізу наносили попередньо розведену в 10 разів плазму та залишали на ніч при температурі 4 °С. Після промивки на плашки наносили 5 %-ве знежирене сухе молоко та інкубували протягом 1 год при температурі 37 °С, після чого знову промивали. Після інкубації протягом 1 год при 37 °С з відповідними первинними антитілами проти відповідних антигенів (tPA та PAI-1) плашки промивали та інкубували протягом 1 год при 37 °С з відповідними вторинними антитілами, конюгованими з пероксидазою хрому. Після чергової промивки були додані субстрати до пероксидази хрому. Реакцію зупиняли додаванням 2,5 N H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Показники оптичної щільності отримували за допомогою відповідного рідера для мікроплашок (μQuant™, BioTek Instruments, Inc) при довжині хвилі 492 нм. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Excel.

**Результати та обговорення.** Деградація білків позаклітинного матриксу та базальної мембрани є необхідними умовами для інвазії та метастазування злоскісних новоутворень. Однією із систем, що бере участь у пошкодженні позаклітинного матриксу, є система активації плазміногену. PA каталізується сериновими протеїназами. Основним інгібітором системи активації плазміногену є PAI-1. Дослідження PAI-1 переважно сфокусовані на участі в тромбоутворенні, але останнім часом дослідники привертають більше уваги до участі PAI-1 при різних патологічних станах, таких як серцево-судинні захворювання, ожиріння, метаболічний синдром, і при різних типах злоскісних новоутворень [6, 12, 15].

Нами було досліджено статистично достовірні зміни вмісту PAI-1 у плазмі крові пацієнтів, хворих на РСМ, залежно від стадії захворювання порівняно з показниками в крові здорових донорів (рис. 1).

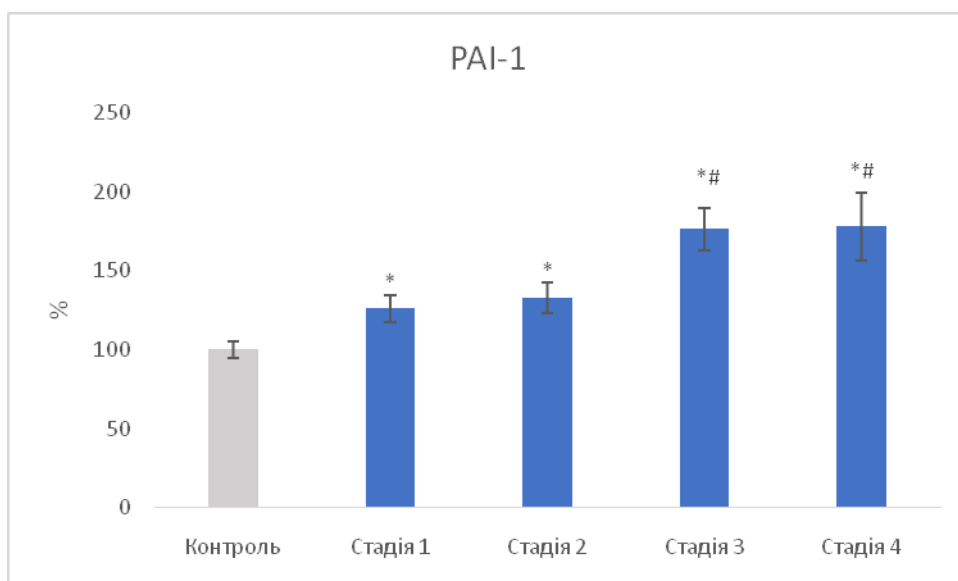


Рис. 1. Вміст PAI-1(%) в передопераційній плазмі крові пацієнтів, хворих на РСМ, залежно від стадії захворювання. М ± m, n = 10; \* – p < 0,05 достовірно відносно значень контролю. # – p < 0,05 відносно стадії 1 РСМ

Незважаючи на протиракові властивості при декількох типах онкологічних захворювань, наприклад при раку підшлункової залози, порушення вмісту PAI-1 корелює з поганим подальшим прогнозом при таких злоякісних новоутвореннях, як рак молочної залози, рак шлунку та рак яєчників [6, 9, 12, 16, 18]. Більш того, нові дослідження вказують на ключове значення PAI-1 у процесах клітинної міграції, інвазії та в процесі ангиогенезу, що може частково вказувати на участь PAI-1 у прогресуванні злоякісних новоутворень при деяких типах онкологічних новоутворень [7, 12, 14]. У регуляції PAI-1 беруть участь різноманітні сигнальні молекули, переважно фактори росту, цитокіни, гормони та деякі фактори, які впливають на середовище, наприклад гіпоксія [7, 12].

Ми дослідили зміни вмісту (%) PAI-1 у передопераційній плазмі крові пацієнтів, хворих на РСМ, на різних

стадіях. Для пацієнтів зі стадією 1 вміст PAI-1 був вищим у 1,26 раза порівняно з показниками крові здорових донорів. У пацієнтів з 2, 3 та 4 стадією вміст PAI-1 був вищим у 1,33, 1,76 та 1,78 раза, відповідно, порівняно з показниками у плазмі крові здорових донорів.

На відміну від багатьох інших організмів (бактерій, грибів та деяких ссавців), для людини характерні всього 2 активатори PA: активатор плазміногену тканинного типу – tPA [1, 4]. tPA – це глікопротеїн (70-kDa), який за фізіологічних умов синтезується ендотеліальними клітинами для підтримання прохідності судин на відповідь до формування фібринового згустку в судинах. Вміст tPA в плазмі крові є невисоким, але може збільшуватися при різних патологічних станах [13]. Іншим активатором PA є активатор плазміногену урокіназного типу – uPA (рис. 2).

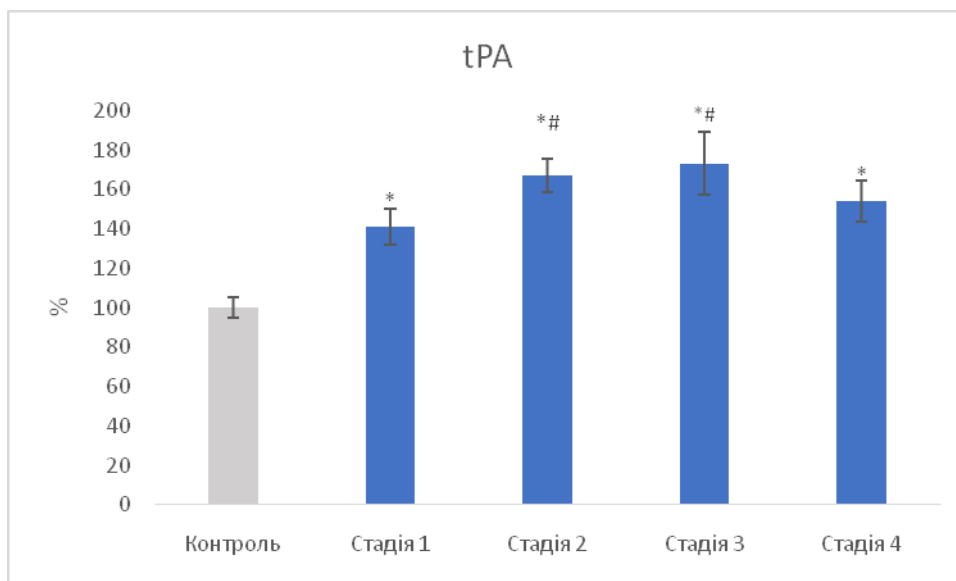


Рис. 2. Вміст tPA (%) у передопераційній плазмі крові пацієнтів, хворих на РСМ, залежно від стадії захворювання.  $M \pm m$ ,  $n = 10$ ; \* –  $p < 0,05$  достовірно відносно значень контролю. # –  $p < 0,05$  відносно стадії 1 РСМ

Ми дослідили вміст (%) tPA в передопераційній плазмі крові пацієнтів, хворих на РСМ, при різних стадіях захворювання. Дані представлені на рис. 2: вміст tPA у плазмі крові пацієнтів зі стадією 1 РСМ мав значення в 1,41 раза вище, аніж значення в плазмі крові здорових донорів, у пацієнтів зі стадією 2 вміст tPA був вищим у 1,67, стадією 3 і 4 – у 1,73 та 1,54, відповідно, порівняно з показниками в плазмі крові здорових донорів.

Отже, нами було досліджено вміст tPA та PAI-1 у плазмі крові хворих на РСМ різних стадій. Дослідження вказує на зміну вмісту компонентів системи активації плазміногену при РСМ залежно від стадії. Отримані дані при РСМ узгоджуються з даними інших авторів при інших онкологічних дослідженнях і можуть доповнити існуючі дані в характеристиці захворювання.

#### Список використаних джерел:

1. Bachmann F. Tissue plasminogen activator: chemical and physiological aspects / F. Bachmann, I. Kruihof. // *Semin Thromb Hemost.* – 1984. – №10. – С. 6–17.
2. Bajou K. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization / K. Bajou, A. Noel, R. D. Gerard et al. // *NatMed.* – 1998 – Vol. 4. – P. 923–928.
3. Becker M. Urinebased markers of angiogenesis in bladder cancer / Becker M, Tilki D, Szarvas T та ін. // *Urologe A.* – 2009. – №48. – С. 609–614.
4. Blasi F. Human plasminogen activators. Genes and proteins structure / Blasi F, Sebastio G, Riccio A. // *Horiz Biochem Biophys.* – 1986. – №8. – С. 377–414.
5. Collen D. Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account. / Collen D, Lijnen HR. // *J Thromb Haemost.* – 2004. – №2. – С. 541–546.

6. Dellas C. Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease / C. Dellas, D. Loskutoff. // 2005. – №93. – С. 631–640.
7. Geis C. HIF-2alpha-dependent PAI-1 induction contributes to angiogenesis in hepatocellular carcinoma / [C. Geis, R. Döring, R. Popp та ін.]. // *Exp. Cell. Res.* – 2015. – №331. – С. 46–57.
8. Gontero P. Metastasis markers in bladder cancer: a review of the literature and clinical considerations. / Gontero P, Banisadr S, Frea B, Brausi M. // *Eur Urol.* – 2004. – №46. – С. 296–311.
9. Herszényi L. The role of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in gastric cancer / [L. Herszényi, M. Plebani, R. Cardin та ін.]. // *Acta Physiol. Hung.* – 1995. – №83. – С. 213–221.
10. Ischuk T. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients / T.V. Ischuk, D. Glavachek, O.M. Savchuk et al. // *Bio-medical Research and Therapy*, 2018. – №5. – С. 1931–1940.
11. Jemal A. Global cancer statistics. / [A. Jemal, F. Bray, M. Center та ін.]. // *CA: a cancer journal for clinicians.* – 2011. – №61. – С. 69–90.
12. Li S. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer research / [S. Li, X. Wei, J. He та ін.]. // *Biomed Pharmacother.* – 2018. – №105. – С. 83–94.
13. McMahon B. The plasminogen activator system and cancer / B. McMahon, H. Kwaan. // *Pathophysiol Haemost Thromb.* – 2008. – №36. – С. 184–194.
14. Mio H. PAI-1, a target gene of miR-143, regulates invasion and metastasis by upregulating MMP-13 expression of human osteosarcoma / [H. Mio, O. Mitsuhiro, K. Yusuke та ін.]. // *Cancer Med.* – 2016. – №5. – С. 892–902.
15. Palmier D. Plasminogen activator inhibitor-1 and -3 increase cell adhesion and motility of MDA-MB-435 B breast cancer cells / D. Palmieri, J. W. Lee, R. L. Juliano, F. C. Church // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 40950–40957.
16. Palmirotta R. Prognostic value of pre-surgical plasma PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) levels in breast cancer / [R. Palmirotta, P. Ferroni, A. Savonarola та ін.]. // *Thromb. Res.* – 2009. – №124. – С. 403.
17. Rijken D. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects / D. Rijken. // *Baillieres Clin Haematol.* – 1995. – №8. – С. 291–312.

18. Satsuki M. Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 is a potential therapeutic strategy in ovarian cancer / [M. Satsuki, K. Kazuyuki, T. Masafumi та ін.]. // *Cancer Biol. Ther.* – 2015. – №16. – С. 253–260.
19. Stahl A. Melanoma cell migration on vitronectin: regulation by components of the plasminogen activation system / A. Stahl, B. M. Mueller // *Int J Cancer.* – 1997. – Vol. 71. – P. 116–122.
20. Trousseau A. Phlegmasia alba dolens / Trousseau. // *Clinique médicale.* – 1865. – №4. – С. 645–712.
21. Zhu C. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods / C. Zhu, H. Ting, K. Ng, T. Ong. // *J Cancer.* – 2019. – №10. – С. 4038–4044.

#### Reference (Scopus)

1. Bachmann F, Kruihof IE: Tissue plasminogen activator: chemical and physiological aspects. *Semin Thromb Hemost* 1984; 10: 6–17.
2. Bajou K. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization / K. Bajou, A. Noel, R. D. Gerard et al. // *Nat Med.* – 1998 – Vol. 4. – P. 923–928.
3. Becker M, Tilki D, Szarvas T, Rubben H, Ergun S. Urine-based markers of angiogenesis in bladder cancer. *Urologe A.* 2009; 48:609–614.
4. Blasi F, Riccio A, Sebastio G: Human plasminogen activators. Genes and proteins structure. *Horiz Biochem Biophys* 1986; 8: 377–414.
5. Collen D, Lijnen HR: Tissue-type plasminogen activator: a historical perspective and personal account. *J Thromb Haemost* 2004; 2: 541–546.
6. Dellas C, D.J. Loskutoff, Historical analysis of PAI-1 from its discovery to its potential role in cell motility and disease, *Thromb. Haemost.* 93 (2005) 631–640.
7. Geis T., C. Döring, R. Popp, N. Grossmann, I. Fleming, M.L. Hansmann, N. Dehne, et al. HIF-2alpha-dependent PAI-1 induction contributes to angiogenesis in hepatocellular carcinoma, *Exp. Cell. Res.* 331 (2015) 46–57.
8. Gontero P, Banisadr S, Frea B, Brausi M. Metastasis markers in bladder cancer: a review of the literature and clinical considerations. *Eur Urol.* 2004; 46:296–311.
9. Herszényi L., M. Plebani, R. Cardin, P. Carraro, P.M. De, G. Roveroni, R. Naccarato, F. Farinati, The role of urokinase-type plasminogen activator and its inhibitor PAI-1 in gastric cancer, *Acta Physiol. Hung.* 83 (1995) 213–221.
10. Ishchuk T. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients / T.V. Ishchuk, D. Glavachek, O.M. Savchuk et al. // *Bio-medical Research and Therapy*, 2018. – №5. – С. 1931–1940.

11. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2011;61:69–90.
12. Li S, Wei X, He J, Tian X, Yuan S, Sun L. Plasminogen activator inhibitor-1 in cancer research. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105:83–94.
13. McMahon B, Kwaan HC. The plasminogen activator system and cancer. *Pathophysiol Haemost Thromb.* 2008;36(3-4):184–194.
14. Mio H., O. Mitsuhiro, K. Yusuke, S. Yui, Y. Yusuke, K. Nobuyoshi, T. Fumitaka, F. Tomohiro, K. Akira, I. Hisao, PAI-1, a target gene of miR-143, regulates invasion and metastasis by upregulating MMP-13 expression of human osteosarcoma, *Cancer Med.* 5 (2016) 892–902.
15. Palmieri D. Plasminogen activator inhibitor-1 and -3 increase cell adhesion and motility of MDA-MB-435 B breast cancer cells / D. Palmieri, J. W. Lee, R. L. Juliano, F. C. Church // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 40950–40957.
16. Palmirotta R., P. Ferroni, A. Savonarola, F. Martini, F. Ciatti, A. Laudisi, V. Sini, G.D. Monte, F. Guadagni, M. Roselli, Prognostic value of pre-surgical plasma PAI-1 (plasminogen activator inhibitor-1) levels in breast cancer, *Thromb. Res.* 124 (2009) 403.
17. Rijken DC. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. *Baillieres Clin Haematol.* 1995;8:291–312.
18. Satsuki M., K. Kazuyuki, T. Masafumi, I. Atsuhiko, D. Takashi, U. Toshinori, I. Masumi, S. Shogo, N. Satoru, M. Toshio, Inhibition of plasminogen activator inhibitor-1 is a potential therapeutic strategy in ovarian cancer, *Cancer Biol. Ther.* 16 (2015) 253–260.
19. Stahl A. Melanoma cell migration on vitronectin: regulation by components of the plasminogen activation system / A. Stahl, B. M. Mueller // *Int J Cancer.* – 1997. – Vol. 71. – P. 116–122.
20. Trousseau A: Phlegmasia alba dolens; in Trousseau A (ed): *Clinique médicale de*
21. Zhu CZ, Ting HN, Ng KH, Ong TA. A review on the accuracy of bladder cancer detection methods. *J Cancer.* 2019;10(17):4038–4044.

Надійшла до редколегії 16.01.2019  
Отримано виправлений варіант 17.02.2019  
Підписано до друку 17.02.2019

Received in the editorial 16.01.2019  
Received a revised version on 17.02.2019  
Signed in the press on 17.02.2019

**В. Дмитрик, асп.,**  
**А. Савчук, д-р биол. наук,**  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,  
**П. Яковлев, канд. мед. наук**  
Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна

### ПОКАЗАТЕЛИ НЕКОТОРЫХ КОМПОНЕНТОВ СИСТЕМЫ АКТИВАЦИИ ПЛАЗМИНОГЕНА ПРИ РАКЕ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

*Рак мочевого пузыря (РМП) продолжает быть заболеванием с высоким показателем смертности. Рак мочевого пузыря является шестым для мужчин и семнадцатым для женщин по частоте злокачественных образований во всем мире. Инвазия и метастазирование злокачественных опухолей обусловлены последовательностью процессов, среди которых – потеря клеточно-клеточной и/или клеточно-матриксной адгезии, протеолиз и индукция ангиогенеза. Различные системы протеаз задействованы в этих процессах, особенно в процессе инвазии и развития метастазов. Одной из таких систем протеаз является система активации плазминогена или фибринолиза. Изменения в балансе системы активации плазминогена исследованы при многих типах злокачественных новообразований и могут свидетельствовать не только о функционировании этой системы, но и иметь прогностическое значение. При злокачественных новообразованиях компоненты этой системы принимают участие в росте, инвазии и метастазировании опухолей, влияя на процессы клеточной миграции и ангиогенеза. Основным и уже хорошо исследованным компонентом системы активации плазминогена является сериновая протеиназа – активатор плазминогена урокиназного типа (urokinase-type PA), сокращенно uPA. В отличие от uPA, активатор плазминогена тканевого типа (tPA) характеризуется высокой аффинностью к фибрину и участвует в тромболитическом процессе. В тканях опухолей синтезируются оба типа активаторов плазминогена: tPA и uPA. Наибольшее значение среди ингибиторов фибринолиза имеет ингибитор активатора плазминогена первого типа (PAI-1), задействованный в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний, а также злокачественных онкологических новообразований. Целью данного исследования было выявить изменения содержания активатора плазминогена тканевого типа tPA и PAI-1 в плазме крови больных РМП на различных стадиях заболевания. В исследовании принимали участие 40 мужчин, у которых был верифицирован диагноз РМП. Содержание tPA и PAI-1 в предоперационной плазме крови определяли иммуноферментным методом в модификации ELISA. В ходе исследования были установлены изменения содержания tPA и PAI-1 в плазме крови на различных стадиях, что может характеризовать рост и инвазию опухоли и пополнить существующие сведения о заболевании.*

*Ключевые слова:* рак мочевого пузыря, tPA, PAI-1, система активации плазминогена.

**V. Dmytryk, Ph.D. stud.,**  
**O. Savchuk, Dr. Sc.**  
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,  
**P. Yakovlev, Ph.D.**  
O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

### CHANGES IN THE CONTENT OF SOME COMPONENTS OF THE PLASMINOGEN ACTIVATION SYSTEM IN THE PLASMA OF BLADDER CANCER PATIENTS

*Bladder cancer (BC) continues to be a disease with a high mortality rate. Bladder cancer is the sixth for men and seventeenth for women in the incidence of malignancy worldwide. The invasion and metastasis of malignant tumors are caused by a sequence of processes, including loss of cell-cell and / or cell-matrix adhesion, proteolysis, and induction of angiogenesis. Different protease systems are involved in these processes, especially during the invasion and development of metastases. One such protease system is a plasminogen activation system or fibrinolysis system. Changes in the balance of plasminogen activation systems have been investigated in many types of malignancies, and these changes may not only indicate the functioning of this system but may also have prognostic significance. In malignancies, the components of this system are involved in the growth, invasion, and metastasis of tumors, affecting cell migration and angiogenesis. The main, but a well-studied component of the plasminogen activation system is serine proteinase – urokinase-type plasminogen activator (uPA). In contrast to uPA, tissue-type plasminogen activator (tPA) is characterized by a high affinity for fibrin and is involved in thrombolysis. Both types of plasminogen activators are synthesized in*

tumor tissues: tPA and uPA. The largest player among the inhibitors of fibrinolysis is the plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1), involved in the pathogenesis of many cardiovascular diseases, as well as in cancer. The purpose of this study was to detect changes in the content of plasminogen activator tissue type tPA and PAI-1 in the blood plasma of patients with BC at different stages of the disease. The study involved 40 men who were verified with a diagnosis of BC. The content of tPA and PAI-1 in preoperative blood plasma was determined by enzyme immunoassay in ELISA modification. In our study, changes in the tPA and PAI-1 content of the blood plasma at different stages were identified, which can characterize tumor growth and invasion and can supplement existing disease information.

**Keywords:** bladder cancer, tPA, PAI-1, plasminogenactivation system.

УДК 616.8-003.98; 57.571.27

DOI: [https://doi.org/10.17721/1728\\_2748.2020.80.19-25](https://doi.org/10.17721/1728_2748.2020.80.19-25)

Ж. Олійник, асп.,  
Н. Сенчило, канд. біол. наук,  
Т. Довбинчук, канд. біол. наук,  
С. Степаненко, студ.  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,  
М. Гузик, канд. біол. наук,  
Інститут біохімії ім. О. В. Паладіна НАН України, Київ, Україна

## РЕАКТИВНИЙ АСТРОГЛІОЗ У ЩУРІВ ІЗ ЛПС-ІНДУКОВАНОЮ ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА

Розвиток астрогліозу тривалий час пов'язували із процесами захисту нейронів та реконструкції тканин мозку після його травматичного ураження або перенесеного інсульту. Однак на сьогоднішній день отримані численні докази того, що за певних умов реактивні астроцити можуть посилювати нейрозапалення і брати участь у процесах нейродегенерації. Хвороба Паркінсона (ХП) – одне з найбільш поширених нейродегенеративних захворювань, що становить важливу медико-соціальну проблему. Прогресивний перебіг захворювання потребує безперервної терапії, на пізніх стадіях викликає інвалідизацію пацієнта, що спричиняє необхідність постійного догляду й обумовлює значні економічні втрати. Патолофізіологічні основи ХП залишаються до кінця не з'ясованими, що унеможливило ранню діагностику хвороби, прогнозування її перебігу і розробку патогенетичних методів лікування. Провідним патогенетичним чинником ХП на сьогоднішній день вважається нейрозапалення поліетіологічного генезу, у розвитку якого залучені клітини мікро- та астроглії. При цьому функціональний стан астроглії в умовах розвитку нейропатології залишається найменш вивченим. Метою роботи було дослідження функціонального стану астроглії головного мозку щурів за умов розвитку ХП, індукованої бактеріальним ліпополісахаридом (ЛПС-ХП). Установлено, що розвиток ЛПС-ХП у щурів супроводжується реактивним астрогліозом із надекспресією гліального фібрилярного кислого протеїну (GFAP) та продуктів його дегградації астроцитами гіпокамальної ділянки головного мозку. Надекспресія GFAP асоційована зі збільшенням рівня основного протеїну мієліну (MBP) у гомогенатах мозку та зниженням рівня нейрональної NO-синтази.

**Ключові слова:** хвороба Паркінсона, астрогліоз, фібрилярний кислий протеїн, основний протеїн мієліну, нейрональна NO-синтаза.

**Вступ.** Хвороба Паркінсона (ХП) – прогресуюче мультисистемне захворювання, що залучає дофамінергічну, норадренергічну, серотонінергічну та холінергічну системи, із широким спектром як рухових, так і нерухових (вегетативних, сенсорних, нервово-психічних) проявів [22]. Нині кількість хворих на ХП у світі налічує близько 6 млн осіб. За прогнозами експертів ВООЗ до 2030 року очікується зростання кількості хворих до 9 млн осіб, а до 2050 року – збільшення кількості хворих у чотири рази [2]. Соціальна значущість ХП визначається неухильним прогресуванням хвороби і неминучою інвалідизацією хворих [11].

У зв'язку з таким станом справ привертається увага до необхідності своєчасної діагностики захворювання та ефективного лікування пацієнтів із ХП. При цьому патогномічних симптомів ХП немає. Діагноз встановлюється за сукупністю клінічних проявів, а проведення лікування є виключно симптоматичним [34]. Механізми нейрональної дегенерації в умовах ХП залишаються нез'ясованими, що унеможливило створення патогенетичних лікувальних засобів і розробку патогенетичних методів терапії цієї хвороби. Ключовим аспектом патолофізіології ХП є нейрозапалення, у яке залучена активація астроцитів [15]. Було показано, що позаклітинний  $\alpha$ -синуклеїн у високих концентраціях, характерних для ХП, індукує TLR4-залежну запальну відповідь у первинних культурах астроцитів [21].

Астроцити є найбільш численною популяцією гліальних клітин у центральній нервовій системі (ЦНС). Вони становлять близько 60 % нейроглії та є одними із ключових елементів у фізіології нервової системи. Дослідження останніх двох десятиліть переконливо наводять докази щодо значної функціональної гетерогенності астроцитів, локалізованих у різних ділянках мозку

[25]. Виділяють плазматичні астроцити – клітини з короткими, але товстими відростками, які містяться в сірій речовині головного мозку, і волокнисті (фіброзні) астроцити – клітини з тонкими довгими відростками, що містяться в білій речовині ЦНС. Волокнисті астроцити розташовуються між тілом нейрона і кровоносною судиною, а плазматичні – між нервовими волокнами [5, 9]. Функції астроцитів полягають у секреції трофічних факторів, забезпеченні енергетичної підтримки нейронів, регуляції іонного та водного обміну, підтримці гематоенцефалічного бар'єру та участі у синаптогенезі, регуляції функціональної активності інших клітин центральної нервової системи тощо [3, 29, 30].

З'ясування факту функціональної гетерогенності астроцитів дозволяє по-новому поглянути на патогенез захворювань нервової системи. В умовах нейродегенеративних процесів відбуваються реактивні зміни в астрогліальній популяції, які є частиною гліозу – одного з ключових компонентів патогенезу нейродегенеративних захворювань, у тому числі й ХП [6]. Астрогліоз розглядається як тригерний чинник ХП і активно вивчається з використанням численних експериментальних моделей цієї патології [29]. Однак, незважаючи на визнання факту асоціації астрогліозу з розвитком даної патології, його роль у патогенезі захворювання залишається остаточно нез'ясованою. Використовуючи дані, отримані на тваринних моделях ХП, частина дослідників вважають, що активовані астроцити є джерелом медіаторів запалення й у такий спосіб беруть участь у загибелі дофамінергічних нейронів [6, 26, 30]. Інші вважають, що активовані астрогліальні клітини виконують нейропротекторну функцію, забезпечуючи локалізацію запалення, ініційованого запальною активацією мікроглії [26]. При цьому звертається увага на те, що характер акти-