

Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки

И.В. Каплиева, В.Р. Захарченко, Е.М. Франциянц, Н.К. Гуськова, Е.В. Вереникина, Н.А. Максимова, С.Н. Димитриади, М.М. Сергеева, М.Г. Ильченко, Ю.А. Погорелова, Л.К. Трепитаки

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии Минздрава России
344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

Резюме

Рак тела матки (РТМ) – третий в России по распространенности у женщин. Знание возрастных особенностей фибринолитической системы у больных РТМ может быть полезно в плане совершенствования его патогенетической терапии. Цель исследования – изучить особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы в крови у больных РТМ разного возраста. **Материал и методы.** 30 здоровых женщин (доноров) и 56 больных РТМ T1a–2N0M0, аденокарцинома G1–G3, разделены на подгруппы: репродуктивные, перименопауза и климакс. ИФА содержания урокиназы (u-PA), ее рецептора (u-PAR) и ингибитора (PAI-1), активатора плазминогена тканевого типа (t-PA), проводили в крови, собранной до лечения. **Результаты.** У репродуктивных больных РТМ увеличивались активность (в 14,0 раза, здесь и далее различие статистически значимо, $p < 0,05$) и содержание (в 2,9 раза) PAI-1, в 1,7 раза снижался уровень u-PAR по сравнению с репродуктивными донорами. У пациентов с РТМ в перименопаузе содержание и активность PAI-1 повышались соответственно в 3,3 и 6,1 раза по сравнению с перименопаузальными донорами, концентрация t-PA уменьшалась в 1,3 раза относительно доноров и становилась в 1,9 раза меньше, чем у репродуктивных больных РТМ. У пациентов с РТМ в климактерическом периоде активность и содержание PAI-1 возрастали по сравнению с донорами соответственно в 5,5 и 4,5 раза и становились меньше, чем у репродуктивных больных РТМ, соответственно в 2,1 и 1,2 раза. Активность u-PA увеличивалась в 2,6 раза, достигая значений репродуктивных больных РТМ. Активность t-PA была в 1,3 раза больше, чем у доноров, но не отличалась от активности у других больных РТМ. Уровень t-PA занимал промежуточное положение между соответствующими показателями у репродуктивных больных РТМ (был в 1,4 раза меньше) и больных РТМ перименопаузального возраста (был в 1,4 раза больше). **Заключение.** Развитие РТМ сопровождается дисбалансом компонентов фибринолитической системы в крови, зависящим от возраста женщин, с минимальным спектром изменений показателей у репродуктивных пациентов и максимальным – у больных в климаксе, что свидетельствует о патогномоничности этих факторов при РТМ и требует индивидуального подхода к ведению таких пациенток.

Ключевые слова: рак тела матки, возраст, кровь, фибринолитическая система, u-PA, t-PA, PAI-1, u-PAR.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Автор для переписки: Каплиева И.В., e-mail: kaplirina@yandex.ru

Для цитирования: Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М., Гуськова Н.К., Вереникина Е.В., Максимова Н.А., Димитриади С.Н., Сергеева М.М., Ильченко М.Г., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К. Возрастные особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы крови при раке тела матки. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2024;44(4):105–112. doi: 10.18699/SSMJ20240411

Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer

I.V. Kaplieva, V.R. Zakharchenko, E.M. Frantsiants, N.K. Guskova, E.V. Verenikina, N.A. Maksimova, S.N. Dimitriadi, M.M. Sergeeva, M.G. Ilchenko, Yu.A. Pogorelova, L.K. Trepitaki

National Medical Research Center of Oncology of Minzdrav of Russia
344037, Rostov-on-Don, 14th Line st., 63

Abstract

Uterine cancer (UC) is the third most common cancer in women in Russia. Knowledge of age-specific features of the fibrinolytic system in patients with UC can be useful in terms of improving its pathogenetic therapy. Aim of the study was to investigate the peculiarities of the content and activity of some components of the fibrinolytic system in the blood of UC patients of different age groups. **Material and methods.** 30 healthy women (donors) and 56 patients with uterine cancer T1a-2N0M0, adenocarcinoma G1–G3 were divided into subgroups according to age: reproductive, perimenopause and menopause. ELISA of urokinase (u-PA), its receptor (u-PAR) and its inhibitor (PAI-1), tissue-type plasminogen activator (t-PA) content were performed in blood collected before treatment. **Results.** In reproductive UC patients, inhibitor u-PA (PAI-1) activity increased 14-fold (hereinafter the difference is statistically significant, $p < 0.05$) and content increased 2.9-fold, while receptor u-PA (u-PAR) level decreased 1.7-fold compared to reproductive donors. Perimenopausal UC patients showed a 3.3-fold increase in PAI-1 content and a 6.3-fold increase in PAI-1 activity compared to perimenopausal donors, t-PA concentration decreased 1.3-fold relative to donors and was 1.9-fold lower than in reproductive UC patients. In menopausal patients with UC, the activity and content of PAI-1 enhanced 5.5-fold and 4.5-fold, respectively, compared to donors. Additionally, they were 2.1-fold and 1.2-fold lower than in reproductive UC patients. The activity of u-PA increased 2.6-fold, reaching the values of reproductive UC patients. The activity of t-PA was 1.3-fold higher than in donors, but did not differ from the activity in other RTM patients, while the level of t-PA occupied an intermediate position between the corresponding indices in young UC patients (it was 1.4-fold lower) and perimenopausal UC patients (it was 1.4-fold higher). **Conclusions.** The development of UC is accompanied by an imbalance of components of the fibrinolytic system in the blood, depending on the age of women, with a minimum spectrum of changes in the indicators in reproductive patients and maximum - in menopause patients, which indicates the pathognomonity of these factors in PTM and requires an individual approach to the management of such patients.

Key words: uterine cancer, age, blood, fibrinolytic system, uPA, t-PA, PAI-1, u-PAR

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

Correspondence author: Kaplieva I.V., e-mail: kaplirina@yandex.ru

Citation: Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiants E.M., Guskova N.K., Verenikina E.V., Maksimova N.A., Dimitriadi S.N., Sergeeva M.M., Ilchenko M.G., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K. Age-related characteristics of the content and activity of certain components of the blood fibrinolytic system in cases of uterine cancer. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2024;44(4):105–112. [In Russian]. doi: 10.18699/SSMJ20240411

Введение

Рак тела матки (РТМ) – злокачественное новообразование женской репродуктивной системы, которое занимает пятнадцатое место в структуре онкологической патологии в целом и является шестым по частоте встречаемости раком у женщин в мире [1]. Согласно данным американских онкологов, РТМ в США располагается на втором месте среди всех злокачественных новообразований у женщин, пропустив вперед только рак молочной железы [2]. В России РТМ у женщин удерживает третье место после рака молочной железы и злокачественных новообразований кожи [3].

РТМ развивается преимущественно у женщин старшей возрастной группы. Так, в России в 2021 г. РТМ чаще диагностировался у женщин в возрасте 60–69 лет – 34,7 % случаев, за ними шли женщины в возрасте 50–59 лет – 25,5 % случаев, и замыкали тройку лидеров женщины с возрастным диапазоном 70–79 лет – 21,1 % случаев заболевания [4]. В США две трети (67 %) женщин с впервые установленным диагнозом РТМ в 2021 г. находились в возрасте 65 лет и старше [5]. О. Yucel Celik et al. отмечали, что РТМ чаще наблюдается у

женщин старшего возраста и у женщин в постменопаузе [2]. Протекает РТМ у женщин пожилого и старческого возраста более тяжело и быстрее заканчивается летальным исходом. В 2018 г. смертность от РТМ у пациенток 60–69 лет и старше 70 лет была соответственно в 3 раза и в 6 раз выше, чем у более молодых больных (50–59 лет) (54,87, 27,80 и 8,70 на 100 000 соответственно) [6]. Худший прогноз РТМ у пациенток старшего возраста может быть обусловлен наличием более агрессивных опухолей на момент постановки диагноза [7]. Исследование, посвященное изучению морфологических особенностей РТМ у больных разных возрастных групп, показало, что частота выявления агрессивных гистологических форм РТМ сопряжена с увеличением возраста [8].

Общемировая тенденция старения населения приводит к росту числа онкологических заболеваний в старшей возрастной группе. В России, как и во многих развитых странах, более 20 % населения к 2030 г. достигнут возраста 65 лет и более, а с учетом современной продолжительности жизни и старения населения 75-летняя женщина имеет 25 шансов из 100 дожить до 90 лет и более [9].

Известно, что фибринолитическая система участвует в прогрессировании гинекологического рака [10, 11]. Активатор плазминогена урокиназного типа (u-PA), его рецептор (u-PAR) и ингибитор (PAI-1) при раке модулируют основные процессы развития, роста, инвазии и метастазирования опухоли, а также ангиогенез и фиброз. Количественное определение u-PA, u-PAR и PAI-1 в опухолях и в некоторых случаях в циркулирующей крови стало потенциально полезным для прогнозирования многих типов рака [12] – молочной железы, желудка, толстой и прямой кишки, пищевода, поджелудочной железы, легких, почек, простаты, яичников, печени и костей, а также тела матки. Сверхэкспрессия u-PA в опухолевой ткани или повышение уровня u-PA в сыворотке имеют сильное независимое прогностическое значение с точки зрения безрецидивной и/или общей выживаемости у пациентов с раком молочной железы, колоректальным раком, раком пищевода, желудка, гепатоцеллюлярным раком, раком предстательной железы, саркомой, плоскоклеточным раком головы и шеи [13, 14]. В отличие от u-PA, для которого характерна высокая экспрессия при злокачественных опухолях разных локализаций, содержание активатора плазминогена тканевого типа (t-PA) при онкологической патологии изменяется по-разному: уменьшается при немелкоклеточном раке легких, раке желудка и толстой кишки и возрастает при раке молочной железы [14].

В то же время на сегодняшний день отсутствуют данные об особенностях фибринолитической системы крови у женщин разного возраста с диагнозом РТМ. Знание возрастной специфики этой системы может быть полезно для разработки патогенетической терапии РТМ и предупреждения его прогрессирования. Цель исследования – изучить особенности содержания и активности некоторых компонентов фибринолитической системы в крови у больных раком тела матки разного возраста.

Материал и методы

В исследование вошло 56 женщин с диагнозом РТМ (T1a-2N0M0), поступивших на лечение в онкогинекологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России с января по август 2023 г., а также 30 здоровых женщин (доноры). После морфологической верификации установлено, что РТМ представлен аденокарциномами разной степени дифференцировки (G1–G3). Большая часть опухолей у женщин с диагнозом РТМ относилась к T1aN0M0 (67,7 %), на

втором месте по встречаемости располагались опухоли T1bN0M0 (17,7 %), на третьем – T2N0M0 (14,6 %). Все женщины (больные РТМ и здоровые доноры) были разделены на три подгруппы в зависимости от возможности репродукции: молодых женщин с сохранной репродуктивной функцией, женщин, находящихся в перименопаузе, с угасанием репродуктивной функции, и женщин, находящихся в климактерическом периоде, с отсутствием репродуктивной функции. Каждый из периодов (репродуктивный, перименопаузы и климакса) подтвержден соответствующим уровнем половых гормонов (эстрадиола, тестостерона, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона), определенных в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа. Исследования выполнены с соблюдением «Этических принципов проведения научных медицинских исследований с участием человека» и в соответствии с «Правилами клинической практики в Российской Федерации». Получено разрешение локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России на использование крови пациенток для научных целей (протокол № 18 от 03.11.2021), а также согласие женщин на проведение исследования.

В плазме крови, собранной из периферической вены до лечения, с помощью ИФА на иммуноферментном микропланшетном автоматическом анализаторе Infinite F50 (Tecan Austria GmbH, Австрия) определяли содержание и активность u-PA, t-PA и PAI-1 (Technoclone, Австрия), а также содержание растворимого u-PAR (R&D systems, США). Для лучшего понимания выявленных изменений были введены расчетные коэффициенты (активность/содержание), характеризующие активность 1 нг того или иного компонента фибринолитической системы, которые рассчитывались как отношение активности компонента (u-PA, t-PA или PAI-1) к его содержанию (u-PA, t-PA или PAI-1 соответственно).

Предварительно ряды были проверены на нормальность распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка (для малых выборок). Результаты представлены в виде среднего арифметического и ошибки среднего ($M \pm m$). Различия между группами оценивали с помощью критерия Стьюдента, критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Особенности фибринолитической системы у здоровых доноров заключались в 2,4 раза меньшей активности α_2 -РА при климаксе по сравнению с репродуктивным и перименопаузальными периодами (таблица). При сравнении данных здоровых доноров и больных РТМ репродуктивного возраста получены следующие результаты. У больных РТМ увеличивались содержание и активность PAI-1 соответственно в 2,9 и 14,0 раза относительно здоровых доноров (см. таблицу), при этом в 3,0 раза возрастало значение отношения активность/содержание PAI-1 (соответственно $0,46 \pm 0,06$ и $0,15 \pm 0,03$, $p < 0,05$). Содержание α_2 -РАР в крови у больных РТМ было в 1,7 раза меньше, чем у здоровых доноров (см. таблицу). Таким образом, у репродуктивных больных РТМ в крови накапливался высокоактивный PAI-1 на фоне низкого уровня растворимого α_2 -РАР.

В перименопаузальном периоде у больных РТМ по сравнению со здоровыми донорами отмечалось увеличение уровня и активности PAI-1 (в 3,3 и 6,1 раза соответственно), а также уменьшение содержания t-РА (в 1,3 раза, см. таблицу), как результат – возрастало значение отношения активность/содержание t-РА (в 1,8 раза, соответственно $0,057 \pm 0,009$ и $0,031 \pm 0,003$ Ед, $p < 0,05$). Больные РТМ перименопаузального возраста

отличались от больных РТМ репродуктивного возраста меньшим уровнем t-РА (в 1,9 раза, см. таблицу) и, как следствие, в 2,3 раза большим значением отношения активность/содержание (соответственно $0,057 \pm 0,009$ и $0,025 \pm 0,007$, $p < 0,05$). Таким образом, больные РТМ перименопаузального возраста характеризовались наличием высокого уровня PAI-1, активность 1 нг которого уменьшалась по сравнению с репродуктивными больными РТМ, и снижением содержания t-РА, 1 нг которого обладал большей активностью, чем у репродуктивных больных РТМ. Концентрация растворимого α_2 -РАР не изменялась.

При сравнении больных РТМ климактерического периода со здоровыми донорами этого же возраста определялось увеличение уровня и активности PAI-1 соответственно в 4,5 и 5,5 раза, активности α_2 -РА и t-РА – соответственно в 2,6 и 1,3 раза, тогда как содержание обоих активаторов плазминогена в крови не изменялось (см. таблицу). Только у больных РТМ климактерического возраста значение отношения активность/содержание α_2 -РА было в 2,5 раза больше, чем у здоровых доноров этого же возраста (соответственно $0,047 \pm 0,002$ и $0,019 \pm 0,003$, $p < 0,05$). У больных РТМ, находящихся в климактерическом периоде, по сравнению с репродуктивными пациентками уменьшались уровень t-РА (в 1,4 раза), концентрация и активность PAI-1 (соответственно в 1,2 и 2,1

Содержание и активность компонентов фибринолитической системы у здоровых доноров и больных РТМ разного возраста

Content and activity of fibrinolytic system components in healthy donors and UC patients

Показатель	Доноры			РТМ		
	Репродуктивный период, $n = 10$	Перименопауза, $n = 10$	Климакс, $n = 10$	Репродуктивный период, $n = 10$	Перименопауза, $n = 11$	Климакс, $n = 39$
Активность PAI-1, Ед/мл	$3,95 \pm 1,21$	$6,75 \pm 1,46$	$4,79 \pm 1,03$	$55,46 \pm 8,90^*$	$41,42 \pm 5,93^*$	$26,55 \pm 2,90^{*,\#}$
Содержание PAI-1, нг/мл	$41,50 \pm 4,25$	$32,65 \pm 5,69$	$22,36 \pm 5,64$	$119,46 \pm 4,18^*$	$107,22^1 \pm 8,46$	$100,70 \pm 4,82^{*,\#}$
Активность α_2 -РА, Ед/мл	$0,068 \pm 0,011$	$0,066 \pm 0,010$	$0,0283 \pm 0,004^{\#,^{\wedge}}$	$0,073 \pm 0,013$	$0,066 \pm 0,006$	$0,074 \pm 0,004^*$
Содержание α_2 -РА, нг/мл	$1,22 \pm 0,07$	$1,34 \pm 0,12$	$1,46 \pm 0,05$	$1,56 \pm 0,05$	$1,60 \pm 0,54$	$1,60 \pm 0,04$
Активность t-РА, Ед/мл	$0,40 \pm 0,07$	$0,30 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,03$	$0,35 \pm 0,04$	$0,37 \pm 0,03$	$0,36 \pm 0,01^*$
Содержание t-РА, нг/мл	$12,00 \pm 0,68$	$9,43 \pm 0,82$	$10,06 \pm 0,51$	$13,73 \pm 1,95$	$7,22 \pm 0,60^{*,\#}$	$10,07 \pm 0,50^{\#,^{\wedge}}$
Содержание α_2 -РАР, нг/мл	$2,318 \pm 0,320$	$2,154 \pm 0,340$	$1,978 \pm 0,276$	$1,355 \pm 0,240^*$	$1,613 \pm 0,217$	$1,731 \pm 0,087$

Примечание. Обозначены статистически значимые ($p < 0,05$) отличия от величин соответствующих показателей:

* – здоровых доноров соответствующего возраста, # – репродуктивных женщин в пределах одной группы (здоровые или больные), ^ – женщин перименопаузального возраста в пределах одной группы (здоровые или больные).

раза, см. таблицу), а также величина отношения активность/содержание PAI-1 (в 1,9 раза, соответственно $0,24 \pm 0,02$ и $0,46 \pm 0,05$, $p < 0,05$). Значение отношения активность/содержание t-PA, напротив, увеличивалось в 1,5 раза ($0,038 \pm 0,003$ у больных РТМ в климаксе и $0,025 \pm 0,007$ у репродуктивных пациенток, $p < 0,05$). В отличие от больных РТМ перименопаузального возраста, у пациенток климактерического возраста уровень t-PA был в 1,4 раза больше (см. таблицу), а величина отношения активность/содержание t-PA – в 1,5 раза меньше ($0,0380 \pm 0,003$ и $0,057 \pm 0,009$ Ед соответственно, $p < 0,05$). Таким образом, у больных РТМ климактерического возраста содержание и активность PAI-1 были несколько больше, чем у здоровых доноров этого же возраста, но меньше, чем у репродуктивных пациенток, – высокая активность PAI-1 обеспечивалась только за счет роста его уровня; увеличивалась активность u-PA и t-PA (u-PA – без изменения концентрации, t-PA – за счет увеличения содержания). Уровень растворимого u-PAR не изменялся.

Обсуждение

У всех больных РТМ отмечалось увеличение активности и содержания PAI-1, причем тем более выражено, чем моложе были женщины. Только у пациенток репродуктивного возраста зарегистрировано абсолютное увеличение активности 1 нг PAI-1. Большее содержание PAI-1 в крови у репродуктивных больных могло быть обусловлено большим содержанием в их организме эстрадиола и прогестерона. Так, эстрадиол и прогестерон способны индуцировать экспрессию PAI-1 и его мРНК клетками карциномы эндометрия линии Ishikawa [15], PAI-1 индуцирует васкуляризацию опухоли [16]. Одним из механизмов канцерогенной активности PAI-1 является его способность привлекать моноциты/макрофаги и поляризовать их в состояние M2 через различные структурные домены. LRP1-взаимодействующий домен PAI-1 регулирует миграцию макрофагов, в то время как C-концевой uPA-взаимодействующий домен способствует M2-поляризации макрофагов посредством активации p38MAPK и NF-κB, а также индукции пути активации аутокринного ИЛ-6/STAT3. В экспериментах на мышах показано, что экспрессия PAI-1 связана с повышенной онкогенностью, увеличением присутствия M2-макрофагов, содержания ИЛ-6 и фосфорилирования STAT3 в макрофагах. С помощью метаанализа данных транскриптома при многих злокачественных заболеваниях человека обнаружена тесная положительная корреляция между

уровнем PAI-1, ИЛ-6 и экспрессией CD163 (маркер M2-макрофагов). В целом эти данные свидетельствуют о механизме, объясняющем парадоксальную канцерогенную функцию PAI-1 при раке [17]. Также предполагают, что PAI-1 может выступать в роли корегулятора транскрипции: снижение его уровня в клеточных линиях рака мочевого пузыря вызывало активацию 57 генов. В совокупности данные показывают, что ядерный PAI-1 может влиять на программы экспрессии генов и поддерживать злокачественные новообразования [18].

Однако, скорее всего, канцерогенное действие PAI-1 мог проявлять в большей степени и с большей долей вероятности у больных старших возрастных групп с угасающей или угасшей репродуктивной функцией, у которых отмечалась активация и других компонентов фибринолитической системы, тогда как у репродуктивных больных PAI-1 мог выполнять свою непосредственную роль ингибитора u-PA. Разные эффекты PAI-1 могли быть связаны с наличием у пациенток, находящихся в климактерическом периоде, и отсутствием у репродуктивных больных полиморфизмов PAI-1, которые обуславливают его канцерогенное действие. Установлена статистически значимая связь между полиморфизмом rs1799889 4G>5G и риском развития рака женской репродуктивной системы (яичников, молочной железы, эндометрия, шейки матки) [19].

Нами установлено, что только у репродуктивных больных РТМ отсутствовали изменения содержания и активности других компонентов фибринолитической системы, что сочеталось со снижением уровня растворимого u-PAR в крови только в этой группе. Низкий сывороточный уровень u-PAR мог свидетельствовать о низкой агрессивности опухоли матки. Уменьшение содержания u-PAR в крови обнаружено нами в параллельно проводимых исследованиях у больных разного возраста с доброкачественной опухолью тела матки – лейомиомой [20].

Нормальные содержание и активность t-PA в крови у больных РТМ, находящихся в репродуктивном периоде, в перименопаузальном периоде модифицировались в минимальный уровень и максимальную активность 1 нг t-PA среди всех изучаемых периодов, а затем в климактерическом периоде концентрация t-PA увеличивалась, а его активность снижалась, в итоге занимая промежуточное положение между показателями репродуктивных и перименопаузальных больных РТМ. Некоторое нарастание уровня t-PA у пациенток климактерического возраста могло быть обуслов-

лено влиянием эстрадиола, часто применяемого женщинами в качестве заместительной гормональной терапии. Установлено, что прием эстрадиола здоровыми женщинами в постменопаузе увеличивает синтез t-РА эндотелиоцитами и его концентрацию в крови, а прогестерон, наоборот, подавляет его продукцию [15].

Только у больных РТМ, находящихся в климактерическом периоде, некоторое снижение содержания и активности РАИ-1 и t-РА по сравнению с репродуктивными больными сочеталось с увеличением абсолютной активности u-РА. Ряд клинических исследований свидетельствуют о том, что возрастание уровня u-РА и его рецептора в опухолевой ткани связано с плохим прогнозом и высокой частотой рецидивов у всех женщин с диагнозом РТМ, особенно у тех, кто находится в периоде постменопаузы. Известно, что u-РА обладает митогенной активностью [15]. Рост активности u-РА указывает на большую вероятность активации плазминогена и запуск каскада фибринолиза. Связь увеличения содержания и активности t-РА и u-РА в гомогенатах, крови и моче с активацией фибринолиза обнаружена L. Fang et al. при раке поджелудочной железы [14]. Активация u-РА и РАИ-1 представляет собой эффективный биомаркер агрессивности опухоли и плохого прогноза. Блокирование компонентов системы урокиназы в эксперименте показало перспективность этой стратегии для подавления роста опухолей у пациентов [21].

Заключение

Развитие РТМ сопровождается дисбалансом компонентов фибринолитической системы в крови с минимальным спектром изменений показателей у репродуктивных больных и максимальным — у больных климактерического возраста, что свидетельствует о патогномоничности этих факторов при РТМ и требует разработки вариантов индивидуального подхода к ведению таких пациенток.

Список литературы / References

1. Мимун Н., Аззуз М.Я., Бенаджель У., Келеф Д., Каиди Р. Рак эндометрия (краткий обзор). *J. Sib. Med. Sci.* 2021;3:116–136. doi: 10.31549/2542-1174-2021-3-116-136
2. Mimoun N., Azzouz M.Ya., Benadjel U., Khelef D., Kaidi R. Uterine cancer at a glance. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;(3):116–136. [In Russian]. doi: 10.31549/2542-1174-2021-3-116-136
3. Yucel Celik O., Unsal M., Kilic F., Unsal P., Aytekin O., Cakir C., Kimyon Comert G., Turk-

men O., Turan T. Defining prognostic factors in older patients with endometrial cancer. *Ir. J. Med. Sci.* 2022;191(3):1123–1131. doi: 10.1007/s11845-021-02663-7

3. Морхов К.Ю., Крейнина Ю.М., Покатаев И.А., Нечушкина В.М. Междисциплинарный подход к ведению пациенток при прогрессировании рака тела матки. *Опухоли жен. репродуктивной сист.* 2022;18(1):87–96. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96

Morkhov K.Yu., Kreinina Yu.M., Pokataev I.A., Nechushkina V.M. Interdisciplinary approach to the management of patients with uterine cancer progression. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Women Reproductive System Tumors.* 2022;18(1):87–96. [In Russian]. doi: 10.17650/1994-4098-2022-18-1-87-96

4. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (заболеваемость и смертность). Ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2022. 252 с.

Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality). Ed. A.B. Kaprin, V.V. Starinsky, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI, 2022. 252 p [In Russian].

5. Miller K.D., Nogueira L., Devasia T., Mariotto A.B., Yabroff K.R., Jemal A., Kramer J., Siegel R.L. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J. Clin.* 2022;72(5):409–436. doi: 10.3322/caac.21731

6. Somasegar S., Bashi A., Lang S.M., Liao C.I., Johnson C., Darcy K.M., Tian C., Kapp D.S., Chan J.K. Trends in uterine cancer mortality in the United States: a 50-year population-based analysis. *Obstet. Gynecol.* 2023;142(4):978–986. doi: 10.1097/AOG.0000000000005321

7. Luzarraga-Aznar A., Teixeira N., Luna-Guibourg R., Español P., Soler-Moreno C., Rovira R. Surgical treatment in older patients with endometrial cancer: A retrospective study. *Surg. Oncol.* 2022;44:101852. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101852

8. Моисеенко Т.И., Непомнящая Е.М., Шишкина О.Г., Вовкочина М.А. Морфологические особенности рака эндометрия у больных разного возраста. *Науч. ведомости БелГУ. Сер. Мед. Фармация.* 2012;(10):36–39.

Moiseenko T.I., Nepomnyashchaya E.M., Shishkina O.G., Vovkochina M.A. Morphological features of endometrial cancer in patients of different ages. *Nauchnye vedomosti Belgorodskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Meditsina. Farmatsiya = Scientific Statements of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacy.* 2012;(10):36–39. [In Russian].

9. Гавриш Ю.Е., Берлев И.В., Артьемьева А.С. Рак тела матки у женщин старшего возраста: в чем особенность? *Опухоли жен. репродуктивной сист.*

2017;13(2):56–60 doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60

Gavrish Yu.E., Berlev I.V., Artemieva A.S. Uterine cancer in older women: what are its distinguishing characteristics? *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy* = *Women Reproductive System Tumors*. 2017;13(2): 56–60. [In Russian]. doi: 10.17650/1994-4098-2017-13-2-56-60

10. Koensgen D., Stope M.B., Tuerbachova I., Bruennert D., Kohlmann T., Braicu I., Schouli J., Denkert C., Darb-Esfahani S., Stickeler E., Sofroni D., Dahl E., Mustea A. Expression, intracellular localization, and prognostic value of plasminogen activator inhibitor 1 and PAI-1 RNA-binding protein 1 in primary and recurrent ovarian cancer: A study of the Tumor Bank Ovarian Cancer Network. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2018;83(5):508–514. doi: 10.1159/000479027

11. Nantajit D., Chailapakul P., Bawornpatarakorn S., Chamchod S., Laebua K. Prognostic significance of uPA and uPAR expression in patients with cervical cancer undergoing radiotherapy. *Oncol. Lett.* 2021;21(5):423. doi: 10.3892/ol.2021.12684

12. Madunić J. The urokinase plasminogen activator system in human cancers: An overview of its prognostic and predictive role. *Thromb Haemost.* 2018;118(12):2020–2036. doi: 10.1055/s-0038-1675399

13. Liu Q., Li W., Yang S., Liu Z. High expression of uPA related to p38MAPK in esophageal cancer indicates poor prognosis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:8427–8434. doi: 10.2147/OTT.S181701

14. Fang L., Xu Q., Qian J., Zhou J.Y. Aberrant factors of fibrinolysis and coagulation in pancreatic cancer. *Onco Targets Ther.* 2021;14:53–65. doi: 10.2147/OTT.S281251

15. Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Черярина Н.Д. Состояние тканевой фибринолитической системы при опухолях женской репродуктивной системы. *Успехи соврем. естествозн.* 2014;(4):46–48.

Frantsiyants E.M., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Cheryarina N.D. Condition of tissue fibrino-

lytic system in case of tumors of women's reproductive system. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya* = *Advances in Current Natural Sciences*. 2014;4:46–48. [In Russian].

16. 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. doi: 10.1016/j.biopha.2018.05.119

17. Kubala M.H., Punj V., Placencio-Hickok V.R., Fang H., Fernandez G.E., Sposto R., deClerck Y.A. Plasminogen activator inhibitor-1 promotes the recruitment and polarization of macrophages in cancer. *Cell Rep.* 2018;25(8):2177–2191.e7. doi: 10.1016/j.celrep.2018.10.082

18. Furuya H., Sasaki Y., Chen R., Peres R., Hokutan K., Murakami K., Kim N., Chan O.T.M., Pagano I., Dyrskjøt L., ... Rosser C.J. PAI-1 is a potential transcriptional silencer that supports bladder cancer cell activity. *Sci. Rep.* 2022;12(1):12186. doi: 10.1038/s41598-022-16518-3

19. Wang J., Peng Y., Guo H., Li C. PAI-1 polymorphisms have significant associations with cancer risk, especially feminine cancer. *Technol. Cancer Res. Treat.* 2021;20:15330338211037813. doi: 10.1177/15330338211037813

20. Каплиева И.В., Захарченко В.Р., Франциянц Е.М., Вереникина Е.В., Гуськова Н.К., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Розенко Л.Я. Возрастные особенности фибринолитической системы крови у женщин с лейомиомами матки. *Соврем. пробл. науки и образ.* 2024;(3):1. doi: 10.17513/spno.33364

Kaplieva I.V., Zakharchenko V.R., Frantsiyants E.M., Verenikina E.V., Guskova N.K., Pogorelova Y.A., Trepitaki L.K., Myagkova T.Y., Rozenko L.Y. 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 Russian]. doi: 10.17513/spno.33364

21. Kwaan H.C., Lindholm P.F. Fibrin and fibrinolysis in cancer. *Semin. Thromb. Hemost.* 2019;45(4):413–422. doi: 10.1055/s-0039-1688495

Сведения об авторах:

Каплиева Ирина Викторовна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Захарченко Виктория Рубеновна, ORCID: 0000-0003-0245-6258, e-mail: kecha76@mail.ru

Франциянц Елена Михайловна, д.б.н., проф., ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Гуськова Наиля Катифовна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-4222-1579, e-mail: guskova.nailya@mail.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, д.м.н., ORCID: 0000-0002-1084-5176, e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Максимова Наталья Александровна, д.м.н., проф., ORCID: 0000-0002-0400-0302,

e-mail: maximovanataly@mail.ru

Димитриади Сергей Николаевич, д.м.н., ORCID: 0000-0002-2565-1518, e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Сергеева Марина Михайловна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-5097-5151, e-mail: meril770004@gmail.com

Ильченко Мария Геннадьевна, к.м.н., ORCID: 0000-0002-9126-0646, e-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

Погорелова Юлия Александровна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-2674-9832, e-mail: flora-73@yandex.ru

Трепитаки Лидия Константиновна, к.б.н., ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru

Information about the authors:

Irina V. Kaplieva, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-3972-2452, e-mail: kaplirina@yandex.ru

Victoriya R. Zakharchenko, ORCID: 0000-0003-0245-6258, e-mail: kecha76@mail.ru

Elena M. Frantsiyants, doctor of biology sciences, professor, ORCID: 0000-0003-3618-6890, e-mail: super.gor-mon@ya.ru

Nailya K. Guskova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-4222-1579, e-mail: guskova.nailya@mail.ru

Ekaterina V. Verenikina, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-1084-5176, e-mail: ekat.veren@yandex.ru

Natalia A. Maksimova, doctor of medical sciences, professor, ORCID: 0000-0002-0400-0302, e-mail: maximovanataly@mail.ru

Sergey N. Dimitriadi, doctor of medical sciences, ORCID: 0000-0002-2565-1518), e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Marina M. Sergeeva, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-5097-5151, e-mail: meri1770004@gmail.com

Maria G. Ilchenko, candidate of medical sciences, ORCID: 0000-0002-9126-0646, e-mail: maria_ilchenko80@mail.ru

Julia A. Pogorelova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-2674-9832, e-mail: flora-73@yandex.ru

Lidia K. Trepitaki, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0002-9749-2747, e-mail: legolab69@yandex.ru

Поступила в редакцию 09.02.2024

После доработки 21.03.2024

Принята к публикации 11.06.2024

Received 09.02.2024

Revision received 21.03.2024

Accepted 11.06.2024