

*Секция «Актуальные вопросы физиологии и патофизиологии»,
научный руководитель – Гуляева И.Л., д.м.н., доцент*

УДК 616-006-092-005.1

РОЛЬ КОМПОНЕНТОВ ГЕМОСТАЗА В ФОРМИРОВАНИИ ОПУХОЛЕЙ

Антонян А.А., Горбунова Е.А., Гуляева И.Л.

ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России,

Пермь, e-mail: arturantonyan12@gmail.com

Тромбоциты являются одним из основных клеточных компонентов крови, который отвечает за поддержание целостности сердечно-сосудистой системы через гемостаз. Дисфункция тромбоцитов способствует широкому спектру патологических состояний, таких как кровотечение или тромбоз, но нормальная функция тромбоцитов также связана с заболеваниями, такими как рак. С момента описания синдрома Труссо в 1865 г. различными экспериментальными и клиническими доказательствами было детализировано взаимодействие тромбоцитов с первичными опухолями и циркулирующими метастатическими опухолевыми клетками. Наблюдения показали, что тромбоциты не только увеличивают рост первичных опухолей через ангиогенез, но и обеспечивают физико-механическую поддержку опухолевых клеток для уклонения от иммунной системы. Многие лабораторные исследования определили конкретные цели для применения антитромбоцитарной терапии, которые могут быть эффективными в качестве дополнения к текущим методам лечения рака.

Ключевые слова: тромбоциты, тромбин, гемостаз, опухоли.

ROLE OF THE HEMOSTASIS COMPONENTS IN THE FORMATION OF TUMORS

Antonyan A.A., Gorbunova E.A., Gulyaeva I.L.

Perm State Medical University n.a. Academician Ye.A. Vagner,

Perm, e-mail: arturantonyan12@gmail.com

Platelets are the main cellular component in blood responsible for maintaining the integrity of the cardiovascular system via hemostasis. Platelet dysfunction contributes to a wide range of obvious pathologic conditions, such as bleeding or thrombosis, but normal platelet function is also linked to diseases not immediately associated with hemostasis or thrombosis, such as cancer. Since the description of Trousseau's syndrome in 1865 various experimental and clinical evidences have detailed the interaction of platelets with primary tumors and circulating metastatic tumor cells. Observations have suggested that platelets not only augment the growth of primary tumors via angiogenesis but endow tumor cells physical and mechanical support to evade the immune system and extravasate to secondary organs, the basis of metastatic disease.

Keywords: platelets, thrombin, hemostasis, tumors.

Несмотря на значительные достижения в изучении рака и новых терапевтических вмешательств, рак по-прежнему остается одним из самых смертоносных заболеваний современной эпохи. За последние несколько десятилетий достижения в области фундаментальных и клинических наук привели к признанию участия системы гемостаза в росте и распространении различных видов рака у мышей, а также у людей [2]. Различные белки, входящие в систему гемостаза, участвуют в различных стадиях прогрессирования рака. Ключевыми факторами, посредством которых система гемостаза участвует в онкогенезе, являются тромбоциты. За счет коагуляции они взаимодействуют с опухолевыми клетками, образуя покрытие вокруг опухолевых клеток для защиты их от натуральных киллеров. Тромбоциты способствуют выработке различных факторов

роста, протеаз, которые участвуют в росте опухоли, инвазии и ангиогенезе [9].

Для гомеостаза сосудистой системы крайне важно поддерживать нормальный уровень тромбоцитов в крови. Экспериментальная тромбоцитопения у мышей, индуцированная антитромбоцитарной сывороткой, привела к 50% уменьшению экспериментального метастазирования, и это может быть отменено переливанием плазмы, обогащенной тромбоцитами. Мыши с тромбоцитопенией имеют значительное уменьшение (94%) метастатической активности в экспериментальных моделях. При внутривенном впрыске клеток опухоли наблюдается тромбоцитопения (50-70%). Опухолевые клетки в совокупности с тромбоцитами чаще производят метастазы в легких, что показывает активирующую способность тромбоцитов [7].

Роль тромбина в функционировании тромбоцитов и в системе свертывания крови подчеркивает его важность в качестве центральной молекулы, которая связывает тромбоцитарную и коагуляционную компоненты гемостаза [3]. Введение тромбина облегчает адгезию тромбоцитов на опухолевых клетках в 2-4 раза. Использование агониста тромбина (пептида активации тромбиновых рецепторов) приводит к увеличению экспериментального метастазирования. Было выявлено, что тромбин разрушает эндотелиальные соединения, тем самым способствуя ангиогенезу и росту опухоли. В экспериментах гирудин, который является антагонистом тромбина, уменьшает скорость опухолевого роста и степень спонтанного метастазирования опухоли [5].

В 1971 году Judah Folkman предположил, что опухолевый рост зависит от ангиогенеза. Тромбоциты вырабатывают различные регулирующие факторы ангиогенеза, такие как васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (FGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), ангиопоэтин, сфингозин-1-фосфат, CD40 лиганд; матриксные металлопротеиназы 1, 2, 9 (MMP-1, MMP-2, MMP-9); желатиназа А и гепариназа. Было показано, что большинство из этих ангиогенных агентов прямо или косвенно участвуют в ангиогенезе для роста опухоли. Тромбоциты также содержат антиангиогенные средства, такие как ангиостатин, тромбоспондин-1, тромбоцитарный фактор-4, эндостатин, трансформирующий фактор роста β (TGF- β), и тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ (TIMPs) [6].

В последнее время установлено, что выработка отрицательного регулятора ангиогенеза тромбоспондина-1 усиливается у мышей с опухолью после резекции опухоли. У мышей с дефицитом TSP-1 обнаружился значительный рост карциномы легких Льюиса, что свидетельствует о роли этого компонента в ангиогенезе при опухолевом росте. Химически синтезированный COOH-терминальный пептид тромбоцитарного фактора-4 (CXCL4L1) может ингибировать ангиогенез и рост индуцированной меланомы B16 *in vivo*. В совокупности эти результаты указывают на существенную роль антиангиогенных факторов, вырабатываемых тромбоцитами, и могут послужить новым направлением будущих исследований [4].

При раке желудка компоненты гемостатической системы способствуют развитию рака, так как наблюдается активация фактора X (FX). Z-зависимый ингибитор протеазы (ZPI) белка Z (PZ) ингибирует протеолитическую активность фактора Ха. Было проведено исследование, целью которого было определение распределения ZPI и PZ по отношению к FX и протромбиновому фрагменту (F1+2), который является стандартным маркером активации коагуляции крови при раке желудка человека. При методе двойного окрашивания использовали поликлональные антитела против PZ, FX и F1+2 и моноклональное антитело против ZPI. В методе гибридизации *in situ* (ISH) использовали меченые биотином 25-нуклеотидные одноцепочечные ДНК-зонды, направленные либо на PZ, либо на ZPI-м РНК. FX и компоненты ингибирующей коагуляции PZ/ZPI наблюдались в раковых клетках, как и F1+2. Исследования с использованием двойного окрашивания показали совместную локализацию FX/PZ, FX/ZPI и PZ/ZPI в раковых клетках желудка. Исследования ISH продемонстрировали наличие мРНК PZ и мРНК ZPI в раковых клетках желудка, что указывает на индуцированный синтез этих белков. Совместная локализация PZ/ZPI и FX указывает на участие этих белков в процессах антикоагуляции в опухолевых тканях [10].

Метастазирование остается самой большой проблемой для прогнозирования рака и является ведущей причиной смертности. Стромальные клетки позволяют опухолевой клетке уклоняться от иммунной системы, распознавать премеастатическую нишу и расти в определенном месте [1]. Данные свидетельствуют о том, что тромбоцит при соединении с метастазом образует «плащ», который окружает опухолевую клетку и защищает ее от иммунного надзора. Способность тромбоцитов защищать опухолевые клетки в кровотоке от нормального иммунного ответа, или естественных киллеров, вероятно, значительно способствует метастатическому процессу. Также этот плащ защищает клетки опухоли от циркулирующих в кровотоке защитных факторов, предотвращая тем самым механическое повреждение раковых клеток. Многочисленные рецепторы на поверхностях тромбоцитов могут помочь «подсоединить» замаскированные опухолевые клетки к эндотелию сосудов и облегчить экстравазацию в отдаленном месте. Взаимодействия между тромбоци-

тами и метастазами могут способствовать устойчивому росту и повышению способности опухолевых клеток мигрировать и колонизировать отдаленные места [7].

При определенных условиях, тканевые факторы (ТФ) могут быть обнаружены в циркуляции плазмы при аномально повышенных концентрациях, где он находится в опухоли-производные микрососудах. Это условие позволяет формировать комплекс ТФ/фактор VIIa и последующую внутрисосудистую активацию реакций свертывания крови, которые коррелируют с возникновением тромбоза. Микрососуды рассматриваются как везикулярные структуры, которые образуются из разрушенной плазменной мембраны различных типов клеток, в том числе нормальных и злокачественных. Это явление тесно связано с воздействием фосфатидилсерина. Эти микрососуды с разным размером (с диаметром от 0.1 до 1 μm) и составом, который включает в себя различные протеины и липиды поверхности клетки. Микрососуды давно изучены в контексте коагуляционной системы. Совсем недавно было установлено, что микрососуды могут участвовать в различных аспектах биологии опухоли, в том числе активации свертывания крови в пробирке и в естественных условиях ангиогенеза и метастазирования [2,8].

Тромбоциты также играют роль в формировании остеолитического метастаза кости при раке молочной железы. Voucharaba et al. установили, что лизофосфатидная кислота (ЛФК), которая образуется в тромбоцитах, может поддерживать и стимулировать метастатические процессы при раке молочной железы. MDA-BO2 клетки рака молочной железы способствуют агрегации тромбоцитов и высвобождению ЛФК, которая обладает мощным митогенным эффектом по отношению к MDA-BO2 клеткам. Далее ЛФК стимулирует высвобождение интерлейкина 6 и интерлейкина 8 из клеток MDA-BO2, которые стимулируют остеокласты в костном мозге, что в итоге приводит к разрушению костей и дальнейшей поддержке метастати-

ческого роста. Необходима дополнительная работа для определения того, стимулирует ли высвобождение ЛФК метастазирование в других моделях рака [8].

Данные фундаментальных исследований показывают, что раковые клетки способны активировать систему коагуляции, а гемостатические факторы играют определенную роль в прогрессировании опухоли. Это открывает путь к разработке особых терапевтических подходов, которые способны как остановить злокачественный процесс, так и восстановить систему гемостаза.

Список литературы

1. Адоптивная иммунотерапия интерлейкином-2 и лимфокин-активированными киллерами у больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы / А.Н. Грицай, Д.А. Барановский, М.В. Киселевский, И.Л. Гуляева // Опухоли женской репродуктивной системы, 2014. – № 4. – С. 71-74.
2. Сравнительная оценка показателей системы гемостаза при различных инструментальных методах создания операционного доступа в хирургическом лечении рака прямой кишки / Е.А. Гирев, М.Ф. Заривчацкий, И.Л. Гуляева, О.А. Орлов // Периодический научный сборник по материалам XIV Международной заочной научно-практической конференции «Современные тенденции развития науки и технологий». – Белгород, 2016. – С. 90-96.
3. Экспериментальные модели в патологии: учебник/ В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева, Е.И. Самоделькин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева. – Пермь: Перм. гос. ун-т., 2011. – 267 с.
4. Borsig L, Wong R, Hynes RO, Varki NM, Varki A. Synergistic effects of L- and P-selectin in facilitating tumor metastasis can involve non-mucin ligands and implicate leukocytes as enhancers of metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:2193–2198.
5. Di Cera E. Thrombin as procoagulant and anticoagulant. *J Thromb Haemost*. 2007;5 (Suppl 1):196–202.
6. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285:1182–1186.
7. Gasic GJ, Gasic TB, Galanti N, Johnson T, Murphy S. Platelet-tumor-cell interactions in mice. The role of platelets in the spread of malignant disease. *Int J Cancer*. 1973;11:704–718.
8. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178–185.
9. Shashank Jain, John Harris, Jerry Ware. Platelets: linking hemostasis and cancer. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010; 30(12): 2362–2367.
10. Sierko E, Wojtukiewicz MZ, Zimnoch L, Tokajuk P, Ostrowska-Cichocka K, Kisiel W. Protein Z/protein Z-dependent protease inhibitor system in loco in human gastric cancer. *Ann Hematol*. 2014;93(5):779-84.