

DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-81-86

Уровень факторов неоангиогенеза в патологических тканях больных раком желудка

Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Дженкова Е. А., Самойленко Н. С., Погорелова Ю. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава Российской Федерации (344037, Ростов-на-Дону, Россия)

Levels of neoangiogenesis factors in pathological tissues of gastric cancer patients

O. I. Kit, E. M. Frantsiyants, I. V. Kaplieva, Yu. A. Gevorkyan, N. V. Soldatkina, E. A. Dzhenkova, N. S. Samoilenko, Yu. A. Pogorelova

Rostov Research Institute of Oncology (344037, Rostov-on-Don, Russia)

Для цитирования: Кит О. И., Франциянц Е. М., Каплиева И. В., Геворкян Ю. А., Солдаткина Н. В., Дженкова Е. А., Самойленко Н. С., Погорелова Ю. А. Уровень факторов неоангиогенеза в патологических тканях больных раком желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;172(12): 81–86. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-81-86

For citation: Kit O. I., Frantsiyants E. M., Kaplieva I. V., Gevorkyan Yu. A., Soldatkina N. V., Dzhenkova E. A., Samoilenko N. S., Pogorelova Yu. A. Levels of neoangiogenesis factors in pathological tissues of gastric cancer patients. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;172(12): 81–86. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-172-12-81-86

Кит Олег Иванович — генеральный директор, заслуженный врач РФ, доктор мед. наук, профессор, член-корр. РАН

Франциянц Елена Михайловна — руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, д.б.н., профессор

Каплиева Ирина Викторовна — с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, к.м.н.

Геворкян Юрий Артушевич — руководитель отделения абдоминальной онкологии № 2, д.м.н., профессор

Солдаткина Наталья Васильевна — с.н.с. отделения абдоминальной онкологии № 2, д.м.н.

Дженкова Елена Алексеевна — учёный секретарь, д.б.н., доцент

Самойленко Николай Сергеевич — аспирант отделения абдоминальной онкологии № 2

Погорелова Юлия Александровна — с.н.с. лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей, к.б.н.

Kit Oleg Ivanovich — General Director, Honored Doctor of the Russian Federation, D. Med.Sc., Professor, Corresponding Member of RAS

Frantsiyants Elena Mikhaylovna — Head of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, D. Biol.Sc., Professor

Kaplieva Irina Viktorovna — Senior researcher of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Cand.Med.Sc.

Gevorkyan Yuryi Artushevich — Head of Department of Abdominal Oncology No. 2, D. Med.Sc., Professor

Soldatkina Natalia Vasilevna — Senior researcher of Department of Abdominal Oncology No. 2, D. Med.Sc.

Samoilenko Nikolay Sergeevich — Postgraduate student of Department of Abdominal Oncology No. 2.

Dzhenkova Elena Alekseevna — Scientific Secretary, D. Biol.Sc., Assistant Professor

Pogorelova Yulia Aleksandrovna — Senior researcher of Laboratory of Malignant Tumor Pathogenesis Study, Cand.Biol.Sc.

✉ **Corresponding author:**

Каплиева Ирина Викторовна
Kaplieva Irina V.
kaplirina@yandex.ru

Резюме

Цель исследования. Изучение содержания VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3 и TGFβ1 в ткани рака желудка, брюшины и сальника.

Материалы и методы. В исследование включено 62 пациента: 21 (10♂, 11♀) — с диагнозом рак желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₁ и метастатическим поражением брюшины; 24 (15♂, 9♀) — с диагнозом рак желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₀ без метастатического поражения; 17 (6♂, 11♀) — с неонкологической патологией — контроль. В ткани брюшины, большого сальника, рака желудка (РЖ) и его перифокальной зоны (ПЗ) ИФА методами определяли уровни факторов роста и их рецепторов.

Результаты. Установлено, что у всех больных в ткани РЖ и ПЗ увеличивалось количество VEGFA и VEGFR1, но не VEGFC и VEGFR3, при этом в ткани РЖ содержалось больше VEGFR1, а в ПЗ — VEGFA. Только в сальнике и брюшине с метастазами возрастали концентрации факторов семейства VEGF: в сальнике — VEGFA (в 2,8 раза), VEGFC (в 2,7 раза), VEGFR1 (в 2,3 раза), VEGFR3 (в 1,6 раза (p<0,05)); в брюшине — VEGFA (в 4,2 раза), VEGFC (в 3,5 раза), VEGFR1 (в 2,5 раза), VEGFR3 (в 2,3 раза). Уровень TGF-β1 повышался в ткани РЖ, ПЗ и сальнике у всех пациентов вне зависимости от наличия или отсутствия у них метастазов, тогда как в брюшине концентрация TGF-β1 резко нарастала — в 3,1 раза при наличии в ней метастазов и снижалась — в 1,8 раза (p<0,05) при их отсутствии.

Заключение. Подтверждена роль VEGFA и TGFβ1 в процессах метастазирования в сальник и брюшину при раке желудка.

Ключевые слова: рак желудка, метастатические ниши, факторы роста

Summary

The aim was to study levels of VEGFA, VEGFC, sVEGFR1, sVEGFR3 and TGFβ1 in malignant gastric, peritoneal and omental tissues.

Materials and methods. 62 patients were enrolled in the study: 21 (10♂, 11♀) –stomach cancer T_{3-4a}N₀₋₃M₁ and metastases to the peritoneum; 24 (15♂, 9♀) — stomach cancer T_{3-4a}N₀₋₃M₀ without metastasis; 17 (6♂, 11♀) — non-cancer patients (controls). Levels of growth factors and their receptors were measured by ELISA in tissues of the peritoneum, greater omentum, gastric tumors (GT) and their perifocal tissues (PT).

Results. All patients had elevated GT and PT levels of VEGFA and VEGFR1, but not VEGFC and VEGFR3; GT tissues contained more VEGFR1, and PT — more VEGFA. Only metastatic peritoneum and omentum showed increased levels of VEGFs: in the omentum –VEGFA (by 2.8 times), VEGFC (by 2.7 times), VEGFR1 (by 2.3 times), VEGFR3 (by 1.6 times (p<0.05)); in the peritoneum — VEGFA (by 4.2 times), VEGFC (by 3.5 times), VEGFR1 (by 2.5 times), VEGFR3 (by 2.3 times). The TGF-β1 level increased in GT, PT and omentum tissues in all patients despite metastases, while peritoneal TGF-β1 levels sharply increased — by 3.1 times with metastases and decreased — by 1.8 times (p<0.05) without ones.

Conclusion. The role of VEGFA and TGFβ1 in omental and peritoneal metastasis from gastric cancer was confirmed.

Keywords: gastric cancer, metastatic niches, growth factors

Даже при успешном удалении неоплазмы рак может повторяться через годы или даже десятилетия безрецидивного периода. Когда рассеянные злокачественные клетки из первичной опухоли достигают метастатического участка, они вступают во взаимодействие с микросредой [1]. Образуют ли эти клетки метастазы или будут находиться в состоянии покоя, отчасти зависит от метастатического окружения [2]. Накопленные данные показывают, что микроокружение играет ключевую роль в регуляции состояния покоя отшнуровавшихся клеток опухоли [3, 4], также, как и нормальных стволовых клеток [5].

R. Schofield (1978) предположил, что микроокружение, которое он назвал «нишей», активно участвует в регуляции судьбы гемопоэтических стволовых клеток [6]. У людей костный мозг является основным местом для гемопоэза, и в его нише гемопоэтические стволовые клетки остаются бездействующими из-за внутренних факторов самих клеток и внешнего окружения. Это микроокружение было особенно хорошо изучено [7].

Метастатическая ниша обозначает конкретное местоположение, типы стромальных клеток,

диффузные сигналы и белки эпидермально-мезенхимального перехода, которые необходимы для роста метастазов [8]. Ниши являются анатомически отличными микросредами в общем микроокружении. Клетки внутри ниши производят факторы, стимулирующие самообновление опухолевых клеток, индуцирующие ангиогенез и рекрутирующие иммунные и другие стромальные клетки, которые выделяют дополнительные факторы, способствующие инвазии и метастазированию опухолевых клеток, вышедших из состояния покоя [8,9]. Неопластические клетки становятся неактивными, когда они контактируют с бездействующей микросредой, экспрессирующей низкие уровни TGF-β1 и периостина (POSTN), и клетки становятся активными, когда уровни TGF-β1 и POSTN повышаются [10]. Хотя ангиогенные стимуляторы, такие как Мус, VEGF и FGF-2, могут играть роль посредников выхода опухоли из состояния покоя, мало еще известно об этих процессах [11].

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания VEGF-A, VEGF-C, VEGFR-1, VEGFR-3 и TGF-β1 в ткани рака желудка, его перифокальной зоны, брюшины и сальника.

Материалы и методы

В исследование включено 62 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ в период с 2017 по 2018 гг. Работа выполнена по решению этического комитета ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, протокол № 19/1 от 06 октября 2017 г.

Больные были распределены на две основные группы и группу контроля.

Первую основную группу составил 21 больной с диагнозом рак желудка T_{3-4a}N₀₋₃M₁ с метастатическим поражением брюшины и большого сальника. Средний возраст пациентов – 59,5 года. Мужчин было 10 (48%), женщин – 11 (52%). Одиннадцати больным выполнена диагностическая операция, биопсия метастатических очагов брюшины и сальника. Восемью больным выполнена циторедук-

тивная гастрэктомия, двум больным выполнена циторедуктивная дистальная резекция желудка. Гистологически у больных были G2 аденокарциномы (57.1%, 12 больных), G4 аденокарциномы (14.3%, 3 больных), G3 аденокарциномы (28.6%, 6 больных).

Вторую основную группу составили 24 больных с диагнозом рак желудка $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ без метастатического поражения брюшины и большого сальника. Средний возраст пациентов – 64,1 года. Мужчин было 15 (62.5%), женщин – 9 (37.5%). Двадцати больным выполнена гастрэктомия, четырём больным выполнена дистальная субтотальная резекция желудка. Гистологически у больных были G2 аденокарциномы (58.3%, 14 больных), G3 аденокарциномы (41.7%, 10 больных).

Группу контроля составили 17 больных с неонкологическими заболеваниями. Средний возраст пациентов – 39,1 год. Мужчин было 6 (35.2%), женщин – 11 (64.8%). 7 больным выполнена резекция язвы желудка, 8 больным – холецистэктомия

по поводу холецистита, 2 больным – грыжесечение с пластикой по поводу грыж.

При выполнении операции у всех пациентов для исследований брались: опухоль желудка, её перифокальная зона, брюшина и большой сальник. Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1M калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: VEGF-A, VEGF-C, sVEGF-R1, sVEGF-R3 (Bender Med System GmbH, Австрия), TGF- β 1 (CUSABIO BIOTECH Co., Ltd., Китай)

Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали непараметрический критерий Манна-Уитни.

Результаты

Результаты изучения уровней факторов роста в ткани злокачественной опухоли желудка в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в таблице 1.

Установлено, что уровень VEGF-A в ткани рака желудка вне зависимости от наличия у больных метастазов был одинаково выше контрольного уровня: при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ – в 2,7 раза, при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ – в 2,5 раза (Табл. 1). Аналогичные результаты были получены при изучении VEGFR-1: вне зависимости от наличия у больных метастазов уровень рецептора в ткани опухоли был в среднем в 3,9 раза выше, чем контрольные показатели. Содержание VEGF-C и его рецептора VEGFR-3 в ткани злокачественной опухоли желудка не имело достоверных отличий от значений в контрольных образцах. Уровень TGF- β 1 в ткани рака при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ был повышен относительно контроля в 5,6 раза, а при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ – в 3,5 раза. При этом показатель в опухоли больных с метастазами в 1,6 раза ($p < 0,05$) превосходил значения в опухоли без метастазов (Табл. 1).

В ткани перифокальной зоны опухоли при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ и $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ содержание VEGF-A было повышено как относительно контроля – в 4,7 раза и 5,9 раза соответственно, так и относительно соответствующей ткани опухоли – в 1,7 раза ($p < 0,05$) и 2,4 раза (Табл. 1). Уровень VEGFR-1 был в среднем в 2,7 раза выше контроля, но в 1,4 раза ($p < 0,05$) ниже значений в опухоли. Содержание VEGF-C и его рецептора VEGFR-3 в ткани перифокальной зоны злокачественной опухоли желудка вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов не имело достоверных отличий от значений в контрольных образцах и ткани злокачественной опухоли (Табл. 1). Уровень TGF- β 1 в ткани перифокальной зоны рака при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ был повышен относительно контроля в 4,1 раза, а при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ – в 1,7 раза ($p < 0,05$). При этом показатель в указанных образцах больных с метастазами

в 2,4 раза превосходил значения в перифокальной зоне опухоли без метастазов, и был в 1,4 раза и 2 раза ниже, чем в соответствующей злокачественной опухоли (Табл. 1).

Результаты изучения уровня факторов роста в ткани сальника при раке желудка в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в таблице 2.

Найдено, что уровень VEGF-A в ткани сальника при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ превосходил контрольные значения в 2,8 раза, тогда как при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ достоверных отличий установлено не было. Содержание VEGFR-1 в указанной ткани при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ было в 2,3 раза выше, а при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$, напротив, в 1,7 раза ($p < 0,05$) ниже контроля (Табл. 2). В ткани сальника при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$, в отличие от $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$, был повышен уровень VEGF-C и его рецептор VEGFR-3 в 2,7 раза и 1,6 раза ($p < 0,05$) соответственно. Содержание TGF- β 1 в ткани сальника также было повышено относительно контрольных величин только при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ в 2,5 раза (Табл. 2).

Результаты изучения уровней факторов роста в ткани брюшины при раке желудка в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в таблице 3.

Найдено, что уровень VEGF-A в ткани брюшины при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ был повышен относительно контрольных значений в 4,2 раза, тогда как при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ достоверных отличий установлено не было (Табл. 3). Содержание VEGFR-1 в ткани брюшины при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ было в 2,5 раза выше, а при $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ не имело достоверных отличий от контроля. В ткани брюшины при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$, в отличие от $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$, был повышен уровень VEGF-C и его рецептор VEGFR-3 в 3,5 раза и 2,3 раза соответственно. Содержание TGF- β 1 в ткани брюшины также было повышено относительно контрольных величин только при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ в 3,1 раза (Табл. 3).

Таблица 1

Содержание факторов роста в ткани злокачественной опухоли желудка

Примечание:

1 – достоверно по отношению к показателям контроля; 2 – достоверно по отношению к показателям в опухоли; 3 – достоверно между показателями при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ и $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$.

показатели	контроль (n=7)	ткань опухоли		ткань перифокальной зоны	
		$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)
VEGF-A (пг/г тк)	1795,7±150,2	4914,9±369,1 ¹	4460,6±351,2 ¹	8523,9±853,7 ^{1,2}	10558,4±112,8 ^{1,2}
VEGF-C (нг/г тк)	5,3±0,3	5,1±0,2	5,7±0,4	5,7±0,2	4,5±0,3
VEGFR-1 (пг/г тк)	8,2±0,7	32,2±1,3 ¹	32,5±2,1 ¹	23,9±1,9 ^{1,2}	21,0±2,0 ^{1,2}
VEGFR-3 (нг/г тк)	0,8±0,05	0,8±0,07	0,6±0,05	0,9±0,06	0,7±0,07
TGF-β1 (пг/г тк)	266,1±19,3	1487,7±95,3 ¹	934,5±83,5 ^{1,3}	1088,8±103,4 ^{1,2}	458,1±37,9 ^{1,2,3}

Таблица 2

Содержание факторов роста в ткани сальника больных раком желудка

Примечание:

1 – достоверно по отношению к показателям контроля; 2 – достоверно между показателями при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ и $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$.

Показатели	контроль (n=10)	Ткань сальника	
		$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)
VEGF-A (пг/г тк)	602,7±58,3	1691,5±143,9 ¹	644,5±53,8 ²
VEGF-C (нг/г тк)	6,9±0,9	18,9±1,5 ¹	6,4±0,8 ²
VEGFR-1 (пг/г тк)	12,5±1,3	28,6±3,1 ¹	7,5±0,9 ^{1,2}
VEGFR-3 (нг/г тк)	0,5±0,07	0,8±0,1 ¹	0,6±0,1
TGF-β1 (пг/г тк)	845,9±76,8	2112,2±198,5 ¹	1050,5±97,6 ^{1,2}

Таблица 3

Содержание факторов роста в ткани брюшины больных раком желудка

Примечание:

1 – достоверно по отношению к показателям контроля; 2 – достоверно между показателями при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ и $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$.

Показатели	контроль (n=10)	Ткань брюшины	
		$T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ (n=21)	$T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ (n=24)
VEGF-A (пг/г тк)	288,2±17,9	1209,7±110,8 ¹	236,8±21,5 ²
VEGF-C (нг/г тк)	4,3±0,5	15,1±1,1 ¹	3,2±0,2 ²
VEGFR-1 (пг/г тк)	7,6±0,8	18,7±1,4 ¹	6,4±0,9 ²
VEGFR-3 (нг/г тк)	0,6±0,03	1,4±0,9 ¹	0,5±1,08 ²
TGF-β1 (пг/г тк)	386,4±42,6	1207,6±110,5 ¹	212,6±19,3 ^{1,2}

Обсуждение

Циркулирующие опухолевые клетки нуждаются в правильной «почве», в которую они высеваются и в которой выживают, поскольку большинство метастатических мест отличаются метаболизмом от источника опухоли. Выживаемость и пригодность метастазов зависит от конкретных компонентов среды-хозяина, играющих роль ниши для этих клеток. Хотя никакие ткани, отличные от первичного очага опухоли, не должны принимать «метастатические семена», в некоторых тканях они избирательно «приживаются» [9]. На распространение раковых клеток активно влияют автономные функции самой злокачественной опухоли, такие как паракринные факторы, в частности, члены семейства VEGF [8].

В настоящем исследовании установлено, что злокачественная опухоль отличалась повышенным уровнем VEGF-A, но не VEGF-C, вне зависимости от наличия или отсутствия метастазов. Только в пораженных метастазами тканях (сальник, брюш-

ина) также был отмечен высокий уровень факторов семейства VEGF. Следовательно, именно VEGF-A можно рассматривать как один из инициальных факторов, с помощью которого первичная опухоль создает условия для образования сигнальных путей между метастатическими опухолевыми клетками и локальными неопухолевыми клетками в предметастатических нишах, в данном случае – сальнике и брюшине [12]. Позже, вероятно, в сайтах метастазирования активируются другие ростовые факторы ангиогенеза, в частности, VEGF-C, что имело место в данном исследовании. Инвазивный фронт опухоли является вероятным сайтом для выбора метастатических признаков [13]. Установлено, что перифокальная зона, как правило, не имеет гистологических признаков злокачественности, но её метаболизм всегда связан с неопластическими клетками [14]. Этот сайт богат кровеносными сосудами, также, как и зона ниши, и факторами, которые поддерживают выживаемость рассеянных

клеток [15]. VEGF-A является ключевым регулятором ангиогенеза [16]. Осью сигнализации VEGF-VEGFR состоит из множества лигандов и рецепторов с экспрессией и функцией клеточного типа [17]. Кроме того, VEGF-A опосредует проницаемость сосудов и связан с мобилизацией эндотелиальных клеток-предшественников из костного мозга в отдаленные участки неоваскуляризации в предметатических нишах [18].

Отсутствие повышенного уровня факторов семейства VEGF в сальнике и брюшине больных раком желудка стадии $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$, показанное в настоящем исследовании, свидетельствует, вероятно, о том, что предметатическая ниша еще не готова для приема метастатических клеток, а значит, эти клетки, хоть и располагаются на территории предполагаемого метастатического сайта, находятся в состоянии покоя.

Покой злокачественных клеток является критической проблемой для рецидива опухолей и метастатического распространения после длительных периодов ремиссии [19, 20]. Так как спящие клетки размножаются, способствуя разрастанию опухоли независимо от генетических различий, решающее значение имеет понимание роли микросреды в регулировании выхода из покоя. Механизмы покоя опухоли переплетаются с ангиогенным покоем [21]. Ограниченные поставки питательных веществ и кислорода из-за плохой васкуляризации вызывают задержку роста [22], что также может быть связано с отсутствием необходимых факторов, требуемых для возобновления образования опухолей или метастазов. Первичная опухоль также выбирает специфические для органа признаки посева клеток путем высвобождения экзосом, которые изменяют содержание ниши. Кластеры опухолевых клеток в кровеносных сосудах секретуют члены семейства VEGF, которые далее направляют раковые клетки и макрофаги на сайты метастазов [23].

Еще одним необходимым фактором формирования предметатической ниши является активация в органе-мишени белков эпидермально-мезенхимального перехода, которые необходимы для роста метастазов [8]. Известно, что TGF- β вызывает эпидермально-мезенхимальный переход [24].

TGF- β 1 в ткани рака желудка, а также в ткани перифокальной зоны был повышен неравнозначно

при $T_{3-4a}N_{0-3}M_1$ и $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$, а в ткани сальника и брюшины этот фактор роста был повышен только у тех больных, у которых имелись отдаленные метастазы. Вероятно, производимого первичной опухолью фактора в случае $T_{3-4a}N_{0-3}M_0$ было недостаточно для паракринной индукции его в предметатической нише, а рассеянные клетки не имели возможности перехода от «спящего» к активному состоянию.

Рассеянные опухолевые клетки могут постоянно переходить между «спящим» и активным состояниями во время метастатической задержки. Циркулирующие метастатические клетки ко-экспрессируют факторы эпидермально-мезенхимального перехода и маркеры стволовых клеток [11]. Хотя эпидермально-мезенхимальный переход обеспечивает миграцию, он препятствует пролиферации и метастатическому росту [25]. Таким образом, клеткам, которые подверглись эпидермально-мезенхимальному переходу, возможно, потребуется повторно приобрести эпителиальный фенотип для посева и возобновления роста на метастатическом участке. Известно, что TGF- β 1 вызывает эпидермально-мезенхимальный переход до экстравазации, но механизм обратного перехода после экстравазации еще неизвестен [24].

Трансформирующий фактор роста (TGF- β) регулирует различные клеточные процессы, включая пролиферацию, апоптоз, дифференцировку, секрецию цитокинов, модификацию внеклеточного матрикса и миграцию опухолей [26, 27]. TGF- β действует как супрессор злокачественного роста на начальных этапах развития опухоли и как опухолевый промотор в сформированных опухолях, особенно во время инвазии и метастазирования [28, 29]. Активация передачи сигналов TGF- β способствует индукции эпидермально-мезенхимального перехода и поддерживает свойства стволовых клеток рака [30, 31]. Оценка экспрессии TGF- β в опухоли считается перспективным маркером для неблагоприятного прогноза и злокачественного потенциала при раке желудка [32].

Таким образом, в настоящем исследовании подтверждена роль факторов неоплазии и эпидермально-мезенхимального перехода в рекрутировании резидентных клеток органов-мишеней метастазирования при раке желудка.

Выводы

1. Факторы роста: TGF- β , VEGF-A и -C и их рецепторы: VEGF -R1 и -R3 участвуют в формировании предметатических ниш в сальнике и брюшине у больных раком желудка.
2. Высокие уровни факторов роста (TGF- β , VEGF-A, VEGF-C) и их рецепторов (VEGF-R1, VEGF-R3) в перитонеальных тканях, выявленные интраоперационно, могут служить диагностическими критериями метастазирования рака желудка и должны учитываться в тактике лечения таких пациентов.

Литература | References

1. Касаткин В.Ф., Кит О.И., Захарова Н.П., Скрипниченко О.В. Хирургическая интраоперационная химиотерапия на аутосредах организма как компонент паллиативного лечения распространенного рака желудка: обоснование и экспериментальная разработка метода // Пал. мед. и реаб. – 2014. – № 1. – С. 14–18.
Kasatkin V.F., Kit O.I., Zakharova N.P., Skripnichenko O.V. Hirurgicheskaya intraoperacionnaya himioterapiya na autosredah organizma kak komponent palliativnogo lecheniya rasprostranennogo raka zheludka: obosnovanie i eksperimental'naya razrabotka metoda [The surgical intraoperational chemical therapy on organism automediums like the palliative treatment component of the advanced stomach cancer: the basing and the method' experimental elaboration]. Palliativnaya meditsina i reabilitatsiya, 2014, no. 1, pp. 14–18.
2. Yumoto K., Eber M.R., Berry J.E. et al. Molecular Pathways: Niches in Metastatic Dormancy. *Clinical Cancer Research: An Official Journal of the American Association for Cancer Research*, 2014, vol. 20, no. 13, pp. 3384–3389. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-13-0897>
3. Morgan T.M., Lange P.H., Porter M.P. et al. Disseminated tumor cells in prostate cancer patients after radical prostatectomy and without evidence of disease predicts biochemical recurrence. *Clin. Cancer Res.*, 2009, no. 15, pp. 677–683.
4. Pantel K., Alix-Panabieres C., Riethdorf S. Cancer micrometastases. *Nat Rev Clin Oncol.*, 2009, no.6, pp. 339–351.
5. Chakkalakal J.V., Jones K.M., Basson M.A., Brack A.S. The aged niche disrupts muscle stem cell quiescence. *Nature*, 2012, no.490, pp.355–360.
6. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells*, 1978, no. 4, pp. 7–25.
7. Shiozawa Y., Taichman R.S. Getting blood from bone: an emerging understanding of the role that osteoblasts play in regulating hematopoietic stem cells within their niche. *Exp. Hematol.*, 2012, no. 40, pp. 685–694.
8. Oskarsson T., Batlle E., Massague J. Metastatic Stem Cells: Sources, Niches, and Vital Pathways. *Cell Stem Cell*, 2014, no. 14, pp. 306–321.
9. Ye J., Wu D., Wu P., Chen Z., Huang J. The cancer stem cell niche: cross talk between cancer stem cells and their microenvironment. *Tumor Biol.*, 2014, no. 35, pp. 3945–3951.
10. Ghajar C.M., Peinado H., Mori H. et al. The perivascular niche regulates breast tumour dormancy. *Nat. Cell Biol.*, 2013, no. 15, pp. 807–817.
11. Plaks V., Kong N., Werb Z. The Cancer Stem Cell Niche: How Essential is the Niche in Regulating Stemness of Tumor Cells? *Cell Stem Cell*, 2015, vol. 16, no. 3, pp. 225–238. <http://doi.org/10.1016/j.stem.2015.02.015>
12. Yoshiro M. The lung metastatic niche. *J. Mol. Med.*, 2015, vol. 93, no. 11, pp. 1185–1192. doi: 10.1007/s00109-015-1355-2
13. Cheung K.J., Gabrielson E., Werb Z., Ewald A.J. Collective invasion in breast cancer requires a conserved basal epithelial program. *Cell*, 2013, no. 155, pp. 1639–1651.
14. Сидоренко Ю.С., Мусиенко Н.В., Франциянц Е.М. Некоторые показатели активности протеолитической системы в ткани злокачественной опухоли и перифокальной зоны при различных локализациях рака // Вестн. Южн. науч. центра РАН. – 2009. – т. 4. – № 2. – С. 93–98.
Sidorenko Yu.S., Musienko N.V., Frantsiyants E.M. Nekotorye pokazateli aktivnosti proteoliticheskoy sistemy v tkani zlokachestvennoj opuholi i perifokal'noj zony pri razlichnyh lokalizatsiyah raka [Some indices of activity of proteolytic system in tissue of malignant tumor and perifocal zone at different cancer localizations]. Vestnik Yuzhnogo nauchnogo tsentra RAN, 2009, vol. 4, no. 2, pp. 93–98.
15. Joyce J.A., Pollard J.W. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat. Rev. Cancer*, 2009, no. 9, pp. 239–252.
16. Hicklin D.J., Ellis L.M. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.*, 2005, no. 23, pp. 1011–1027.
17. Faivre S., Demetri G., Sargent W., Raymond E. Molecular basis for sunitinib efficacy and future clinical development. *Nat. Rev. Drug. Discov.*, 2007, no. 6, pp. 734–745.
18. Chen L.T., Oh D.Y., Ryu M.H. et al. Anti-angiogenic Therapy in Patients with Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: A Systematic Review. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, 2017, vol. 49, no. 4, pp. 851–868.
19. Pece S., Tosoni D., Confalonieri S. et al. Biological and molecular heterogeneity of breast cancers correlates with their cancer stem cell content. *Cell*, 2010, no. 140, pp. 62–73.
20. Roesch A., Fukunaga-Kalabis M., Schmidt E.C. et al. Atemporarily distinct subpopulation of slow-cycling melanoma cells is required for continuous tumor growth. *Cell*, 2010, no. 141, pp. 583–594.
21. Cabarcas S.M., Mathews L.A., Farrar W.L. The cancer stem cell niche – there goes the neighborhood? *Int. J. Cancer*, 2011, no.129, pp.2315–2327.
22. Almog N. Molecular mechanisms underlying tumor dormancy. *Cancer Lett.*, 2010, no. 294, pp. 139–146.
23. Noy R., Pollard J.W. Tumor-associated macrophages: from mechanisms to therapy. *Immunity*, 2014, no. 41, pp. 49–61.
24. Kreso A., O'Brien C.A., van Galen P. et al. Variable clonal repopulation dynamics influence chemotherapy response in colorectal cancer. *Science*, 2013, no. 339, pp. 543–548.
25. Stankic M., Pavlovic S., Chin Y. et al. TGF- β -Id1 signaling opposes Twist1 and promotes metastatic colonization via mesenchymal-to-epithelial transition. *Cell Rep.*, 2013, no. 5, pp. 1228–1242.
26. Heldin C.H., Vanlandewijck M., Moustakas A. Regulation of EMT by TGF β in cancer. *FEBS Lett.*, 2012, no. 586, pp. 1959–1970. doi: 10.1016/j.febslet.2012.02.037.
27. Massague J. TGF β signalling in context, Nature reviews. *Mol. Cell Biol.*, 2012; no. 13, pp. 616–630.
28. Ikushima H., Miyazono K. TGF- β signal transduction spreading to a wider field: A broad variety of mechanisms for context-dependent effects of TGF- β Cell. *Tissue Res.* 2012; no. 347, pp. 37–49. doi: 10.1007/s00441-011-1179-5.
29. Fabregat I., Fernando J., Mainez J., Sancho P. TGF- β signaling in cancer treatment. *Curr. Pharm. Des.*, 2014, no. 20, pp. 2934–2947. doi: 10.2174/1381612811319990591.
30. Liu Z., Li Q., Li K. et al. Telomerase reverse transcriptase promotes epithelial-mesenchymal transition and stem cell-like traits in cancer cells. *Oncogene*, 2013; no. 32, pp. 4203–4213. doi: 10.1038/onc.2012.441.
31. Voon D.C., Wang H., Koo J.K. et al. EMT-induced stemness and tumorigenicity are fueled by the EGFR/Ras pathway. *PLoS ONE*, 2013, no. 8, e70427 doi: 10.1371/journal.pone.0070427.
32. Yokobori T., Nishiyama M. TGF- β Signaling in Gastrointestinal Cancers: Progress in Basic and Clinical Research. *Journal of clinical medicine*, 2017, vol. 6, no. 1, p.11. doi:10.3390/jcm6010011