

УДК 619.617:616-006:636.7

Білий Д.Д., канд.вет.наук, доцент (Dmdmbeliy@mail.ru) ©
Дніпропетровський державний аграрний університет

РОЛЬ РОЗЧИННОГО ФІБРИНУ У ПАТОГЕНЕЗІ НЕОПЛАЗІЙ (ОГЛЯДОВА ІНФОРМАЦІЯ)

Анотація: представлено огляду інформацію щодо участі розчинного фібрину в механізмах розвитку та прогресування новоутворень. Динаміка його рівня достовірно корелює із змінами системи гемостазу за неоплазій, тому він являє собою маркер, який наочно демонструє ступінь злоякісності та метастатичний потенціал пухлин. На сьогоднішній момент доведено участь фібрину у процесах неоангіогенезу та розповсюдження клітин неоплазій.

Ключові слова: дисеміноване внутрішньосудинне згортання, система гемостазу, розчинний фібрин, пухлина, метастази

Розчинний фібрин (sFn) є маркером дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції і, можливо, має вирішальне значення, особливо за метастазування.

Генерація тромбіну і формування фібрину – постійні процеси за злоякісного розвитку, що й обумовлює збільшення ризику тромбоемболічних ускладнень. Також важливим є той факт, що перманентний процес утворення фібрину являє собою ключовий момент процесу росту пухлини і її метастазування, проте, його роль в етіології метастатичного росту раку не достатньо вивчена [14].

Електронна мікрографічна оцінка пухлинної тканини, проведена Rebar A.H. et al. (1980) показала, що за гемангіосаркоми у собак виявляється значна кількість фібрину в судинних порожнинах неоплазії [23].

Одним із факторів, що підтверджує відкладення фібрину в пухлинній тканині є результати, згідно яким протипухлинний препарат (мітоміцин-С), приєднаний до фібринового згустку, виявляли через 10 годин у неоплазії [13].

Дослідженнями Воссассіо С., Медіко Е. також доведено, що навколопухлинне відкладення фібрину відіграє важливу роль у розвитку раку, утворюючи первинну матрицю, яка підтримує ріст тканин неоплазії і кровоносних судин [5].

Крім того, опубліковано ряд повідомлень, що описують пряму клінічну асоціацію новоутворень з іншими коагулюючими протеїнами, зокрема, тканинним чинником [21], фактором VIII [15], тромбіном [24].

Була побудована гіпотеза, що sFn, можливо, впливає на «прихильність» лейкоциту, знищуючи через такий механізм клітини пухлини. До того ж, за відтвореного експериментально метастазування у щурів розчинний фібрин при попередньому лікуванні клітин пухлини збільшив метастазування на понад 60% у порівнянні з інтактними клітинами [2].

За неоплазій фібрин зв'язується із моноклональними антитілами та у подальшому виявляється у пухлинній тканині собак із аденокарциномою шлунку, змішаними новоутвореннями молочної залози [16].

В досліджах на щурах підтверджено гіпотезу, що фібрин забезпечує зв'язок між макрофагами і раковими клітинами пухлин молочної залози, сприяє позаклітинному транспорту клітин пухлини макрофагами. Згідно висловленої авторами гіпотези, макрофаги здатні переносити окремі протиракові препарати (Taxotere), обумовлюючи високий лікувальний ефект [12].

Фібрин визначає декілька імунних реакцій першого типу, в тому числі гіперчутливість уповільненого типу та аутоімунітет, в якому приймають участь поліморфноядерні лейкоцити. Мономери фібрину мають ліганди для різних клітинних рецепторів для клітинної адгезії. Зазначені клітинні взаємодії забезпечують важливий зв'язок між тромбозом, запаленням та пухлинними метастазами в умовах венозного кровотоку. Але механізм фібрин-опосередкованої взаємодії між імунними клітинами та циркулюючими пухлинними клітинами залишається до кінця не визначений [30].

За допомогою розробленої методики кількісного визначення наявності фібрину в тканинах (із використанням виявлення в ІФА моноклональних антитіл до фібрину собак і поліклональних – до фібриногену людини) дозволила підтвердити його наявність в трьох різних типах злоякісних новоутворень [22].

Як показали спостереження, підвищений рівень розчинного фібрину може спричиняти імуносупресивну дію та знижувати ефективність призначеної імунотерапії, що обумовлено інгібуванням лімфоцитів і зниженням цитотоксичності по відношенню до пухлинних клітин [4].

Фактор XIII є важливим визначальним показником метастатичного потенціалу пухлин, так як втрата його функції значно зменшує гематогенне поширення як за експериментальних, так і спонтанних новоутворень. Висунута гіпотеза, що опосередкована фактором XIII стабілізація фібрину/тромбоцитів, які приймають участь у формуванні тромбів, впливає на збільшення частки пухлинних клітин, які здатні ухилятися від клітин-кіллерів та утворювати мікрометастази [20].

Враховуючи адгезію тромбоцитів до пухлинних клітин та залучення їх до процесу метастазування, а також збільшення рівня фібриногену і розчинного фібрину за неоплазій, було встановлено, що попередня обробка тромбоцитів ними стимулювала механізм їх приєднання до клітин новоутворень, що у клінічному аспекті може пояснювати той факт, що активізація коагуляції і подальше збільшення циркулюючих мономерів фібрину призводить до підвищення адгезії тромбоцитів до пухлинних клітин і являє собою сприяючий фактор метастазування [3].

Вивченням двадцяти восьми пухлин молочної залози на наявність фібрину було встановлено наявність тромбів і позасудинних накопичень фібрину у п'ятнадцяти собак (в дванадцяти випадках діагностували змішану аденокарциному, двох – карциному, одному – аденокарциному), у одного пацієнта (з аденомою) – реєстрували окремі тромби, у дванадцяти тварин (три аденоми, по чотири – змішані аденокарциноми і аденокарциноми) подібні зміни виявлені не були [11].

Оцінка 51 проби матеріалу із видалених злоякісних пухлин молочної залози виявила наявність фібрину у всіх зразках із експансивним ростом. При цьому існував позитивний зв'язок між осадженим фібрином, фактором IX та щільністю

мікросудин. Проліферація ендотеліальних клітин була найвищою за експансивного характеру росту і позитивно корелювала з наявністю фібринозних вогнищ і осажденного фібрину [8].

Доведено, що продукти деградації фібрину стимулюють фібриноліз шляхом зв'язування ТАП і плазміногену [27].

Виявлено, що розвиток метастазів в легенях у значному ступені залежить від утворення згустків фібрину у якості попередньої умови для ізоляції пухлинних клітин і попередження подальшого розвитку внутрішньосудинного метастазування та їх проникнення у навколишні тканини [29].

Результати вивчення вмісту загальних білків в поряд розташованих тканинах за протокового раку молочної залози, які можуть відігравати певну роль у процесах злаякісної трансформації, прогресуванні новоутворення та ангіогенезі неоплазії доводять наявність дев'яти протеїнів, характерних для пухлинної тканини, в тому числі фібрину Е [7].

У дослідах, проведених на мишах, при їх експериментальному асциті за карциноми визначено, що частина фібриногену мала тропність до очеревини, згорталась на її поверхні, виконуючи функцію своєрідної «пастки» для пухлинних клітин. Також доведено, що за аналогією з солідними новоутвореннями, такі відкладення фібрину можуть відігравати важливу роль в ініціації ангіогенезу та формуванні зрілої строми неоплазії [18].

Отримано дані, згідно яким активація коагуляції із збільшенням циркулюючих мономерів фібрину може посилювати адгезію тромбоцитів до циркулюючих клітин новоутворень і тим самим полегшувати метастазування [1].

Накопичення фібрину в неоплазії може виникнути в результаті підвищеної проникності мікросудин, яка призводить до виходу білків плазми, зокрема, фібриногену і плазміногену, та позасудинне згортання і приєднання фібрину до фактору XIII. Зазначені процеси сприяють розвитку ДВЗ-синдрому, оскільки вони стимулюють перехід фібриногену з плазми в позасудинний простір, з наступним формуванням тромбів. Фібрин, який знаходиться як в пухлинній так і в іншій тканині, очеревині може стимулювати утворення нових кровоносних судин [10].

Фібрин-індукована неоваскуляризація основана на механізмах згортання, в яких приймають участь тромбоцити і осаджений фібрин. Виявлено присутність фібрину в ендотелії кровоносних судин злаякісних пухлин за відсутності у судинах доброякісних новоутворень [6].

Дослідженнями доведено, що зв'язок між маркерами деградації фібрину у пацієнтів із прогресуючим раком молочної залози дозволяє припустити, що рівень D-димерів являє собою клінічно значущий показник і вказує на зв'язок між гемостазом та інтенсивністю розвитку неоплазій [9, 28], а також відображає ефективність проведеного лікування низькомолекулярними гепаринами [25].

Зокрема, за гемангіосаркоми собак, яку діагностували частіше у німецьких вівчарок віком старше 5 років, реєстрували тромбоцитопенію, збільшення в 2 – 3 рази вмісту продуктів розпаду фібрину [19].

При вивченні впливу гемангіосаркоми також встановлено, що вона супроводжується вираженими змінами вмісту фібрину, пов'язаними із низьким рівнем фібриногену і високою концентрацією продуктів його розпаду, що призводить до різних зрушень у тромбограмі. Значні зміни, обумовлені рівнем

розчинного фібрину розвиваються при перевищенні концентрації продуктів деградації показника 60 мг/л [17].

Фібрин може зв'язуватись із запальними або пухлинними клітинами, відкладатись навколо них, сприяючи подальшому ангиогенезу. Наявність продукту деградації фібрину, D-димеру у значному ступені пов'язане з несприятливим прогнозом за неоплазій [26].

Проведені нами дослідження свідчать про появу в значній кількості у дрібних тварин з неоплазіями молочної залози розчинного фібрину (його рівень становив $14,18 \pm 4,19$ мг% - за доброякісних та $19,23 \pm 5,13$ мг% - за злроякісних пухлин, $p \leq 0,05$), який є показником активації згортання крові, а виходячи з цього – можливого розвитку розсіяного внутрішньосудинного згортання або тромбозу.

Подібна картина була зареєстрована також у собак і кішок із новоутвореннями шкіри, у яких реєстрували статистично достовірне збільшення концентрації розчинного фібрину.

Література

1. Biggerstaff J. P., Weidow B., Vidosh J., Dexheimer J., Patel S., Patel P. Soluble fibrin inhibits monocyte adherence and cytotoxicity against tumor cells: implications for cancer metastasis // *Thrombosis Journal*. – 2006. – V. 4. – P. 12
2. Biggerstaff J.P., Seth N., Amirkhosravi A., Amaya M., Fogarty S., Meyer T.V., Siddiqui F., Francis J.L. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis // *Clin. Exp. Metastasis*. – 1999. – V. 17. - № 8. – P. 723-730.
3. Biggerstaff J.P., Weidow B., Dexheimer J., Warnes G., Vidosh J., Patel S., Newman M., Patel P. Soluble fibrin inhibits lymphocyte adherence and cytotoxicity against tumor cells: implications for cancer metastasis and immunotherapy // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2008. – V. 14. - № 2. – P. 193-202.
4. Biggerstaff J.P., Seth N., Amirkhosravi A., Amaya M., Fogarty S., Meyer T.V., Siddiqui F., Francis J.L. Soluble fibrin augments platelet/tumor cell adherence in vitro and in vivo, and enhances experimental metastasis // *Clin. Exp. Metastasis*. -1999. – V. 17. - № 8. – P. 723-730.
5. Boccaccio C., Medico E. Cancer and blood coagulation // *Cell Mol. Life Sci.* - 2006. –V. 63. - № 9. – P. 1024-1027.
6. Bootle-Wilbraham C.A., Tazzyman S., Marshall J.M., Lewis C.E. Fibrinogen E-fragment inhibits the migration and tubule formation of human dermal microvascular endothelial cells in vitro // *Cancer Res.* – 2000. – V. 60. P. 4719-4724
7. Chahed K., Kabbage M., Ehret-Sabatier L., Lemaitre-Guillier C., Remadi S., Hoebeke J., Chouchane L. Expression of fibrinogen E-fragment and fibrin E-fragment is inhibited in the human infiltrating ductal carcinoma of the breast: the two-dimensional electrophoresis and MALDI-TOF-mass spectrometry analyses // *Int. J. Oncol.* – 2005. – V. 27. - № 5. – P. 1425-1431.
8. Colpaert C.G., Vermeulen P.B., Van Beest P., Soubry A., Goovaerts G., Dirix L.Y., Harris A.L., Van Marck E.A. Cutaneous breast cancer deposits show distinct growth patterns with different degrees of angiogenesis, hypoxia and fibrin deposition // *Histopathology*. – 2003. – V. 42. - № 6. – P. 530-540.
9. Dirix L.Y., Salgado R., Weytjens R., Colpaert C., Benoy I., Huget P., van Dam P., Prové A., Lemmens J., Vermeulen P. Plasma fibrin D-dimer levels correlate

with tumour volume, progression rate and survival in patients with metastatic breast cancer // *Br. J. Cancer.* -2002. – V. 86. – № 3. – P. 389-395.

10. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing // *N. Engl. J. Med.* – 1986. - V.315. – P. 1650-1659.

11. Golombiewski A., Gutberlet K., Rudolph R. Immunohistological assessment of fibrin deposition and thrombus formation in canine mammary neoplasia // *J. Comp. Pathol.* – 1997. – V. 117. - № 2. – P. 177-183

12. Gregory S. Retzinger Fibrin(ogen) -Mediated Extracellular Transport of Breast Cancer Cells by Macrophages: A New Idea Regarding Metastasis // *Veterinary Clinical Pathology.* – 2010. – V. 39. - № 1. - P.24- 30

13. Itoh J., Nakagawa H., Sasaki H., Takahashi T. A fibrin clot containing of anticancer drug for intra-arterial chemo-embolization therapy. Experimental study on basic characteristics in dogs // *Gan. To Kagaku Ryoho* – 1985. – V. 12. - № 2. – P. 250-257.

14. Kwaan H.C., Keet H.N. Fibrinolysis and cancer // *Semin. Thromb. Haemost.* – 1990. - № 16. – P. 230

15. Langer F., Amirkhosravi A., Ingerstoll S.B., Walker J.M., Spath B., Eifrig B., Bokemeyer C., Francis J.L. Experimental metastasis and primary tumor growth in mice with hemophilia // *J Thrombosis Haemost.* – 2006. – V. 4. - № 5. – P. 1056-1062.

16. McEvoy F.J., Edgell T.A., Webbon P.M., Gaffney P.J. Detection of fibrin in canine neoplasia // *Br. Vet. J.* – 1996. – V. 152. – P. 1. – P. 83-91

17. Mischke R., Wohlsein P., Schoon H. A Detection of fibrin generation alterations in dogs with haemangiosarcoma using resonance thrombography // *Thromb. Res.* – 2005. – V. 115. - № 3. – P. 229-238

18. Nagy J.A., Meyers M.S., Masse E.M., Herzberg K.T., Dvorak H.F. Pathogenesis of ascites tumor growth: fibrinogen influx and fibrin accumulation in tissues lining the peritoneal cavity // *Cancer Res.* – 1995. – V.15. - № 55(2). – P. 369-375.

19. Ng C.Y., Mills J.N. Clinical and haematological features of haemangiosarcoma in dogs // *Aust. Vet. J.* – 1985. – V. 62. - № 1. – P. 1-4.

20. Palumbo J.S., Barney K.A., Blevins E.A., Shaw M.A., Flick M.J., Kombrinck K.W., Talmage K.E., Soury M., Ichinose A., Degen J.L. Factor XIII transglutaminase supports hematogenous tumor cell metastasis through a mechanism dependent on natural killer cell function // *J. Thromb. Haemost.* – 2008. – V. 2. - № 4. – P. 135 – 137.

21. Rak J., Milsom C., May L., Klement P., Yu J. Tissue factor in cancer and angiogenesis: the molecular link between genetic tumor progression, tumor neovascularization, and cancer coagulopathy // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2006. – V. 32. - № 1. – P. 54-70

22. Raut S., McEvoy F., Gaffney P.J. Development of an ELISA for the quantification of fibrin in canine tumours // *Thromb. Res.* – 1999. - V. 1. - № 96. – P. 11-17.

23. Rebar A.H., Hahn F.F., Halliwell W.H., DeNicola D.B., Benjamin S.A. Microangiopathic hemolytic anemia associated with radiation-induced hemangiosarcomas // *Vet. Pathol.* – 1980. – V. 17. - № 4. – P. 443-454.

24. Ruf W., Mueller B.M. Thrombin generation and the pathogenesis of cancer // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2006. – V. 32. - № 161-168

25. Seeholzer N., Thürlimann B., Köberle D., Hess D., Korte W. Combining chemotherapy and low-molecular-weight heparin for the treatment of advanced breast cancer: results on clinical response, transforming growth factor-beta 1 and fibrin monomer in a phase II study // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* - 2007. – V.18. - № 5. – P. 415-423.

26. van Hinsbergh V.W., Collen A., Koolwijk P. Role of fibrin matrix in angiogenesis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2001. – V. 936. – P. 426-437.

27. Weitz J., Leslie B., Ginsberg J. Soluble Fibrin Degradation Products Potentiate Tissue Plasminogen Activator-induced Fibrinogen Proteolysis // *J. Clin. Invest.* – V. 87. – P. 1082-1090

28. Wada H., Kobayashi T., Abe Y., Hatada T., Yamada N., Sudo A., Uchida A., Nobori T. Elevated levels of soluble fibrin or D-dimer indicate high risk of thrombosis // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. - V.4. - № 6. – P. 1253-1258.

29. Wenzel J., Zeisig R., Haider W., Habedank S., Fichtner I. Inhibition of pulmonary metastasis in a human MT3 breast cancer xenograft model by dual liposomes preventing intravasal fibrin clot formation // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2010. – V.121. - № 1. – P. 13-22.

30. Zhang P., Ozdemir T., Chung C.Y., Robertson G.P., Dong C. Sequential binding of $\alpha V\beta 3$ and ICAM-1 determines fibrin-mediated melanoma capture and stable adhesion to CD11b/CD18 on neutrophils // *J. Immunol.* – 2011. – V. 186. - № 1. – P. 242-254.

Summary

ROLE OF SOLUBLE FIBRIN IN THE PATHOGENESIS OF NEOPLASIA (PREVIEW)

Overview of information regarding the participation of soluble fibrin in the mechanisms of development and progression of tumors. The dynamics of its level significantly correlated with changes of hemostasis for neoplasia, because it is a marker that demonstrates the degree of malignancy and metastatic potential of tumors. At the moment proved participate in the processes of fibrin neoanhiogenezu and distribution of cell neoplasia.

Рецензент – д.вет.н., проф. Завірюха В.І.