

УДК 616.211/.232-006:612.015

Ю. Бурлака, наук. співроб., Н. Гринь, наук. співроб.,
О. Голобородько, ст. наук. співроб., канд. біол. наук, С. Верьовка, д-р біол. наук
Державна Установа "Інститут отоларингології імені проф. О.С. Коломійченка НАМН України", Київ

ДОСЛІДЖЕННЯ АГРЕГАЦІЙНОЇ ЗДАТНОСТІ ЕРИТРОЦИТІВ У ХВОРИХ НА РАК ГОРТАНІ

Проведено порівняння показників агрегації еритроцитів у хворих на рак гортані порівняно з такими в контрольній групі (умовно здорові особи). Встановлено, що у хворих на рак гортані з II-ю і III-ю стадіями пухлинного процесу на тлі підвищення ступеня та часу агрегації відносно відповідних контрольних даних, відбувається одночасне зниження її швидкості. Крім того, проведене дослідження виявило підвищення рівнів молекул середньої маси та фібриногену в плазмі крові хворих: більш суттєві їх порушення спостерігались при III-й стадії онкологічного процесу, ніж при II-й. Вміст сіалових кислот був збільшеним при II-й і III-й стадіях раку гортані в однаковому ступені в порівнянні з контрольним показником. Встановлено різноспрямовані зміни основних параметрів агрегатограм еритроцитів. Найбільш значні порушення ступеня агрегації відмічаються при II-й стадії онкологічного процесу. Зростання рівнів молекул середньої маси, фібриногену та сіалових кислот в плазмі крові хворих на рак гортані вказує на наявність в них метаболічної інтоксикації та гострої фази запалення, ступінь вираженості яких в певній мірі залежить від стадії захворювання.

Ключові слова: рак гортані, еритроцити, агрегація, молекули середньої маси, фібриноген, сіалові кислоти.

Вступ.

Здатність еритроцитів взаємодіяти один з одним була описана ще в XVIII столітті, хоча і не привертала особливої уваги тривалий час. Інтерес до агрегації еритроцитів стимулювали клінічні спостереження, що відкрили пов'язані з нею порушення кровотоку на рівні мікросудин [22]. Відомо, що на агрегаційні властивості клітин крові можуть впливати як плазмові, так і клітинні фактори [7]. Показано, що гіперагрегація еритроцитів і пов'язане з нею підвищення в'язкості крові спостерігається при захворюваннях найрізноманітнішого генезу [22,27,38,].

В даний час приділяється значна увага агрегації, пластичності червоних кров'яних клітин та їх руху на рівні мікроциркуляції [19,21]. Порушення реологічних властивостей крові, здатності еритроцитів до агрегації та деформації вважають новими факторами ризику виникнення ішемічної хвороби [26,33]. Вивчали також здатність до деформації і щільність еритроцитів у хворих з аутоімунною гемолітичною анемією [20]. І хоча агрегаційні властивості еритроцитів в останні роки привертють все більше уваги досі відсутня визначеність в питанні щодо її механізмів. Однак дослідження агрегаційної активності еритроцитів вважають за необхідне для додаткової діагностики розладів мікроциркуляції і проведення своєчасної ефективної терапії [8].

Загальновідомо, що активація протеолізу призводить до збільшення кількості молекул середньої маси у крові при захворюваннях найрізноманітнішого генезу [7]. Молекули середньої маси впливають на діяльність всіх систем і органів через те, що своєю будовою вони близькі до регуляторних пептидів. У їх складі виявлені речовини, що мають високу біологічну активність: інгібітори клітинної проліферації і бласттрансформації лімфоцитів, фагоцитозу і гемопоезу, інгібітори амінокислотного транспорту, синтезу гемоглобіну та ін. [11]. Однак, незважаючи на численні дослідження, присвячені ендогенній інтоксикації, яка є невід'ємним супутником онкологічного процесу і призводить до зниження здатності еритроцитів до деформації з подальшим порушенням гемореології, залишається невідомим, якою мірою молекули середньої маси впливають на агрегацію клітин крові при онкологічних захворюваннях [5].

З даних літератури відомо, що концентрація сіалових кислот підвищується при наявності різноманітної онкологічної патології: множинної злоякісної мієломи [29], злоякісних пухлин легень та прямої кишки, лейкемії [35], раку ротової порожнини [39], меланоми [36], карциноми, саркоми, лімфоми [30,44] та ін. В зв'язку з тим, що сіалові кислоти можна розглядати як гострофазовий реагент (індикатор або маркер) раку, визначення їх рівня використовували з різним ступенем специфіч-

ності для характеристики стадії пухлинного процесу, контролю розвитку пухлини після терапії, передбачення можливості її рецидивування та метастазування, особливо в поєднанні з іншими маркерами пухлинного процесу, зокрема з гострофазовим білком – фібриногеном, концентрація якого, згідно даних літератури, підвищується у відповідь на запалення і пошкодження тканин. Він бере безпосередню участь в адгезії та агрегації тромбоцитів з пухлинними клітинами, сприяє формуванню тромбоцитарно-пухлинних агрегатів, а отже, і прогресуванню онкологічного захворювання при гематогенному розповсюдженні цих агрегатів [6,37]. Крім того, є свідчення, що фібриноген сприяє формуванню еритроцитарних агрегатів, утворюючи містки між окремими еритроцитами [17]. Згідно результатів наших попередніх досліджень, він також в неоднаковій мірі реагує на наявність різної патології ЛОР-органів [3].

Мета роботи – дослідження агрегаційної функції еритроцитів, а також рівнів молекул середньої маси, сіалових кислот та фібриногену для визначення інформативної цінності цих показників у хворих на рак гортані.

Об'єкт та методи досліджень. Було обстежено 35 пацієнтів ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України" (м. Київ). У дослідженні були лише чоловіки з первинними злоякісними новоутвореннями гортані, віком від 45 до 65 років (середній вік складав 55 років). З них у 18 пацієнтів діагностовано плоскоклітинний ороговілий рак гортані II-ої стадії ($T_2N_0M_0$), а у 17 – III-ої стадії ($T_3N_0M_0$). Контрольну групу склали 20 умовно здорових людей. Всі групи були рандомізовані за віком та статтю.

Агрегацію еритроцитів досліджували на фотооптичному агрегометрі AP2110 "Солар" (Білорусь). Кров для дослідження отримували з ліктьової вени широкою голкою в пластикові пробірки з антикоагулянтом 3,8% натрію цитратом у співвідношенні 9:1 зранку натщесерце. Об'єктами дослідження була збіднена на тромбоцити плазма крові та суспензія еритроцитів. Для отримання суспензії еритроцитів з 1 мл цитратної крові їх тричі відмивали 0,9% розчином натрію хлориду після додавання до 1 мл цитратної крові 9 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Після третього відмивання і видалення супернатанта відбирали 0,01 мл еритроцитарної маси і вносили її в 10 мл 0,9% розчину натрію хлориду. В якості індуктора агрегації еритроцитів ми використовували альціановий синій, що, як відомо, має здатність зв'язуватися з гліколіпідами і глікопротеїдами мембрани еритроцитів, тим самим викликаючи їх агрегацію [23]. Вихідна концентрація його становила 5 мг в 10 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Реєстрували: ступінь агрегації (%) – максимальний рівень світлопропускання плазми

крові після внесення індуктора агрегації; швидкість агрегації (%/хв) – зміна світлопропускання плазми крові після внесення індуктора агрегації; час агрегації (хв) – час досягнення максимального ступеня агрегації [10,12,23,24]. Збіднену на тромбоцити цитратну плазму отримували шляхом центрифугування цитратної крові при частоті обертання 4000 об/хв протягом 20 хв. Вміст молекул середньої маси визначали в безбілковій фракції плазми крові в спектрофотометрі СФ-26 і виражали його в умовних одиницях (ум.од.), що дорівнюють оптичній густині розчину, яка вимірюється при довжині хвилі 254 нм [9]. Також в безбілкових центрифугатах плазми після гідролізу сіалоглікопротеїдів визначали рівень сіалових кислот за інтенсивністю їх кольорової реакції з оцето-сірчано-кислим реактивом при нагріванні. Його виражали в ум.од. оптичної густини, яка реєструвалася при довжині хвилі 510 нм в спектрофотометрі СФ-26 [16]. Для визначення концентрації фібриногену в плазмі крові використовували метод, розроблений В.О. Белі-

цером та співавт. [13]. Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням t-критерія Ст'юдента, достовірною вважали різницю $p < 0,05$ [15].

Результати та їх обговорення.

Результати дослідження ступеня, швидкості та часу агрегації еритроцитів у хворих на рак гортані представлені в табл. 1. Виявлено підвищення максимального ступеня агрегації еритроцитів як при II-й, так і при III-й стадії онкологічного процесу, відносно контрольної групи відповідно у 1,7 та 1,4 рази ($p < 0,02$ і $0,001$). Тобто, у хворих на рак гортані можна відмітити більш суттєве порушення цього показника при II-й стадії захворювання. Швидкість агрегації еритроцитів у хворих на II-у і III-ю стадію раку гортані вірогідно знижується відповідно до (25,88±2,94) та (22,57±1,96) проти (33,65±2,14) в контролі ($p < 0,05$ і $0,001$). Час початку максимального ступеня агрегації еритроцитів в обох групах хворих достовірно збільшувався порівняно з контролем в середньому у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Кількісні параметри агрегатограм у здорових осіб та у хворих на рак гортані

Групи	Параметри агрегатограми		
	Ступінь агрегації, %	Швидкість агрегації, %/хв	Час, хв
Умовно здорові люди	31,83±3,21	33,65±2,14	5,96±1,45
Хворі на рак гортані II-ї ст.	54,76±3,75 $p < 0,001$	25,88±2,94 $p < 0,05$	9,22±0,12 $p < 0,05$
Хворі на рак гортані III-ї ст.	45,07±4,70 $p < 0,02$	22,57±1,96 $p < 0,001$	9,07±0,15 $p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці між відповідними показниками у хворих і умовно здорових людей

Таблиця 2. Вміст фібриногену, молекул середньої маси та сіалових кислот в плазмі крові у здорових осіб та у хворих на рак гортані

Групи	Показники		
	Молекули середньої маси, $E_{254 \text{ нм}}$	Фібриноген, г/л	Сіалові кислоти, $E_{510 \text{ нм}}$
Умовно здорові люди	0,135±0,003	2,2±0,1	0,120±0,005
Хворі на рак гортані II-ї ст.	0,145±0,005 $p > 0,05$	3,0±0,2 $p < 0,01$, $p_1 < 0,01$	0,160±0,016 $p < 0,05$
Хворі на рак гортані III-ї ст.	0,160±0,009 $p < 0,01$	3,8±0,6 $p < 0,02$	0,150±0,012 $p < 0,05$

Примітка: p – вірогідність різниці між відповідними показниками у хворих і умовно здорових людей

p_1 – вірогідність різниці між відповідними показниками у хворих з II-ю та III-ю стадіями раку гортані

Як видно з таблиці 2, підвищення рівня молекул середньої маси в плазмі крові хворих на II-у стадію раку гортані мало характер тенденції, а при III-й стадії зростання цього показника в 1,1 рази було достовірним ($p < 0,01$). Рівень фібриногену у пацієнтів достовірно підвищувався: при II-й стадії раку гортані в 1,4 рази ($p < 0,01$), а при III-й – 1,7 рази ($p < 0,02$). Тобто, його вміст збільшувався по мірі прогресування пухлинного процесу. Різниця між цим показником у пацієнтів з II-ю та III-ю стадіями онкологічного захворювання була достовірною ($p_1 < 0,01$). Було відмічено також вірогідне підвищення вмісту сіалових кислот відносно його контрольної величини при II-й та III-й стадіях раку гортані практично в однаковому ступені в 1,3 та 1,2 рази відповідно ($p < 0,05$).

З даних літератури відомо, що підвищення агрегаційної здатності еритроцитів при розвитку злоякісної пухлини може бути обумовлено змінами структурно-функціонального стану їх мембран і величини ξ -потенціалу, що спричиняє розвиток порушень мікрореології крові і тканинної гіпоксії у хворих онкологічного профілю [24]. Показано також, що різка активація протеолізу призводить до збільшення кількості молекул середньої маси в крові хворих [7]. При патологічних станах, включаючи онкологічні захворювання, їх

концентрація стає достовірно вище нормальних значень [4,25]. У нашому дослідженні було виявлено незначне збільшення рівня даної фракції молекул середньої маси в плазмі крові, що можливо, пов'язано з їх перерозподілом між плазмою крові та еритроцитами. Взагалі їх визначення вважається універсальним біохімічним маркером ендотоксемії, котра займає одне з провідних місць в структурі клінічних проявів пухлинної хвороби [14].

Одержані нами дані, щодо збільшення рівня фібриногену у хворих на рак гортані з III-ю стадією в більшій мірі ніж при II-й узгоджується з даними літератури стосовно того, що рівень фібриногену в плазмі крові підвищується по мірі росту пухлини, її прогресування і метастазування [32,34,37,43,45.]. Виявлена фібриногенемія може бути викликана прямою активацією згортання крові, яка пов'язана з індукцією тромбіну пухлинними прокоагулянтами. Збільшення його рівня у хворих злоякісними новоутвореннями може також виникати внаслідок розвитку запальної реакції у відповідь на ріст пухлини [28]. Крім того, вважають, що пухлинні клітини самі можуть бути джерелом фібриногену [40]. Через взаємодію з фактором росту фібробластів-2 (FGF-2) та судинно-ендотеліальним фактором росту (VEGF) фіб-

риноген бере участь у процесах ангиогенезу і пухлинного росту [18,40,41.]. Спільно з тромбоцитами він сприяє утворенню пухлинних мікротромбів, реалізуючи ефект фізичного бар'єру, що перешкоджає впливу моноцитів, лейкоцитів і натуральних кілерів на пухлинні клітини. Захищаючи пухлинні клітини від механічного та імунного ушкодження, фібриноген тим самим підсилює їх метастатичний потенціал [6].

В результаті наших досліджень було показано підвищення концентрації сіалових кислот в плазмі крові у хворих з II-ю та III-ю стадіями раку гортані. Спираючись на дані літератури можна зробити припущення, що в основі цього явища лежить скидання сіалогліколіпідів з поверхні еритроцитів, що призводить до їх накопичення в крові. Аналізуючи отримані результати є всі підстави припускати, що в цих умовах на еритроцитах відбувається зниження кількості негативних зарядів, які експоновані на їх поверхні і відповідають за перебування клітин в дезагрегованому стані. В основі цього явища, може бути недостатність в них сіалових кислот, що забезпечує надмірну здатність еритроцитів до агрегації. Як було показано у ряді досліджень видалення сіалових кислот з поверхні мембрани призводить до спонтанної або індукованої їх агрегації білками з великою молекулярною масою [31,42]. Відомо також, що злаякісна трансформація клітин супроводжується порушеннями біосинтезу сіалогліколіпідів, що призводить до накопичення в клітинних мембранах їх окремих видів зі зміненою структурою. Для деяких пухлин їх скидання з поверхні клітин носить вибіркового характер і призводить до їх накопичення в біологічних рідинах і крові хворих [1].

Висновки.

1. У хворих на рак гортані з II-ю і III-ю стадіями пухлинного процесу спостерігаються різноспрямовані зміни основних параметрів агрегатограм еритроцитів: на тлі підвищення ступеня та часу агрегації відносно відповідних контрольних даних, відбувається одночасне зниження її швидкості. Найбільш суттєве зростання ступеня агрегації відмічається при II-й стадії захворювання.

2. Проведене дослідження показало підвищення рівнів молекул середньої маси та фібриногену в плазмі крові хворих: в більшій мірі їх порушення спостерігались при III-й стадії онкологічного процесу ніж при II-й.

3. Вміст сіалових кислот був збільшеним при II-й і III-й стадіях раку гортані в однаковому ступені в порівнянні з контрольним показником.

4. Зростання рівнів молекул середньої маси, фібриногену та сіалових кислот в плазмі крові хворих на рак гортані вказує на наявність в них метаболічної інтоксикації та гострої фази запалення, ступінь вираженості яких в певній мірі залежить від стадії захворювання.

5. Визначення вмісту сіалових кислот в поєднанні з рівнем фібриногену може бути додатковим критерієм оцінки тяжкості пухлинного процесу.

Список використаних джерел

1. Бассалык Л.С. Динамика изменений уровня и профиля сиалогликолипидов в тканях и биологических жидкостях больных с опухолями яичников / Л.С. Бассалык, К.П. Лактионов, М.Е. Травников [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 1993. – Т.4, №5. – С. 54-59.
2. Вершинина С.И. Агрегационные свойства эритроцитов при хронических рецидивирующих инфекциях / С. И. Вершинина, И. А. Новикова // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – №1. – С. 44-48.
3. Голобородько О.П. Дослідження компонентів протеолітичної, коагуляційної та фібринолітичної системи плазми крові пацієнтів з різною патологією ЛОР-органів / О.П. Голобородько, О.І. Кизим, Ю.Г. Клись [та ін.] // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – № 5. – С. 34-39.
4. Горошинская И.А. Влияние аутоиммунотерапии на показатели эндогенной интоксикации, свободнорадикального окисления и состояния мембран у больных с рецидивами рака яичников / И.А. Горошинская, Л.Ю. Голотина, А.А. Бирюкова [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 27-31.

5. Гунина Л.М. Роль изменений структурно функционального состояния мембраны эритроцита в развитии анемии у больных раком желудка / Л. М. Гунина, А.П. Кабан, В.Б. Коробко // Онкология. – 2000. – №4(2). – С.35-40.
6. Данилов, И.П. Роль гемостаза в метастазировании опухолевых клеток / И.П. Данилов // Здоровоохранение. – 2005. – № 8. – С. 21–22.
7. Егорихина М.Н. Роль среднмолекулярных пептидов в агрегации клеток крови в острые периоды ожоговой болезни / М.Н. Егорихина, Г.Я. Левин // СТМ. – 2011. – №1. – С.126-130.
8. Ермоленко С.П. Показатели обратимой агрегации эритроцитов у новорожденных детей от матерей с хронической плацентарной недостаточностью / С.П. Ермоленко // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т.25, № 4, Вып. 2. – С. 78-80.
9. Жаденов И.И. Способ определения эндогенной интоксикации / И.И. Жаденов, Е.В. Карякина, С.В. Белова, В.И. Горячев // Патент RU 2193780 C1 G 01N33/68, G 01N33/48. Заявл. 26.04.2001, Опубл. 27.11.2002
10. Инструкция по определению агрегационной активности тромбоцитов на анализаторе AP 2110 (Под ред. Чещевик М.А.) – Минск. – 1995. – 22 с.
11. Карякина Е.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) / Е.В. Карякина, С.В. Белова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №3. – С. 3-7.
12. Люсов В.А. К методу определения агрегации тромбоцитов и эритроцитов. / В.А. Люсов, Ю.Б. Белоусов, М.П. Савенков // Лаб. дело – 1976. – № 8. – С. 463-468.
13. Методы определения фибриногена и компонентов фибринолиза плазмы крови человека. Методические рекомендации (Под ред. Белицер В.А., Варецкая Т.В., Веремеенко К.Н. и др.) – Киев. – 1983. – 20 с.
14. Неродо Г.А. Изучение синдрома эндогенной интоксикации у больных раком шейки матки с метастазами и без метастазов / Г.А. Неродо, И.А. Горошинская, Е.А. Калабанова, П.С. Качесова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2005. – № 5. – С. 64–67.
15. Ойвин И.А. Статистическая обработка результатов экспериментальных исследований / И.А. Ойвин // Пат. физиол. – 1960. – № 4. – С. 76-85.
16. Определение сиаловых кислот. Методические указания к лабораторным работам по клинической биохимии (Под ред. Панченко Н.И.). – Харьков. – 1991. – 26 с.
17. Петров В.В. Морфо-функциональные особенности эритроцитов при травматических носовых кровотечениях / В.В. Петров. // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 9. – С. 88.
18. Принькова Т.Ю. Значение исследования показателей оценки гемостатического потенциала крови (фибриногена, фактора Виллебранда и D-димеров) как потенциальных лабораторных критериев распространенности и дифференцировки опухоли при раке тела матки / Т.Ю. Принькова, В.И. Прохорова, Т.П. Цырусь [и др.] // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2012. – № 3. – С. 112–120.
19. Пчелинцева Т.А. Морфометрическая характеристика эритроцитов периферической крови у пациентов с тромбозом крупных артерий нижних конечностей / Т.А. Пчелинцева, О.И. Лопырева, Р.Н. Шишина // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т.92, № 4. – С. 475-478.
20. Розенберг Ю.М. Деформируемость и плотность эритроцитов больных аутоиммунной гемолитической анемией в разные периоды течения болезни / Ю.М. Розенберг, Е.С. Шурхина, В.М. Нестеренко [и др.] // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2001. – № 3(7). – С. 33-39.
21. Рязанцева Н.В. Типовые изменения обратимой агрегации эритроцитов при патологических процессах разного генеза / Н.В. Рязанцева, В.В. Новицкий, Е.А. Степовая [и др.] // Бюлл. экспер. биол. и мед. – 2004. – №1. – С. 33-36.
22. Соколова И.А. Агрегация эритроцитов: некоторые вопросы и гипотезы. / И.А. Соколова, С.Ю. Рыкова, А.А. Шахназаров [и др.] // Российский журнал биомеханики. – 2011. – Т.15, №1 (51). – С. 7-22.
23. Спасов А.А. Изучение агрегации эритроцитов на лазерном агрегометре / А.А. Спасов, О.В. Островский, А.Н. Дегтярев, А.Ф. Кучерявенко // Коагулология – 2008. – Т.73, № 7. – С. 21-23.
24. Степовая Е.А. Обратимая агрегация эритроцитов у онкологических больных / Е.А. Степовая, Н.Ю. Часовских, В.В. Новицкий [и др.] // Клини. лабор. диагностика. – 1998. – № 6. – С. 21-22.
25. Шалашная Е.В. Исследование влияния химиопрепаратов на уровень эндогенной интоксикации, интенсивность свободнорадикального окисления и мембранный аппарат клеток крови больных с рецидивами рака шейки матки в опытах *in vitro* / Е.В. Шалашная, И.А. Горошинская, Г.А. Неродо [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – Т.26, № 2. – С. 50-54.
26. Якусевич В.В. Модификация реологических свойств крови у больных ишемической болезнью сердца с гиперхолестеринемией при лечении симвастином / В.В. Якусевич, А.В. Муравьев, Л.Г. Суrowая // Кардиоваскул. терап. и профилактика. – 2002. – № 4. – С. 41-46.
27. Adams B.D. Myeloproliferative disorders and the hyperviscosity syndrome / B.D. Adams, R. Baker, J.A. Lopez, S. Spencer // Emergency Medicine Clinics of North America. – 2009. – Vol.27, №3. – P. 459-476.
28. Coussens L.M. Inflammation and cancer / L.M. Coussens, Z.Werb // Nature. – 2002. – Vol 420. – P. 860-867.
29. Crook M.A. Serum sialic acid in patients with multiple myeloma / M.A. Crook, S. Couchman, P. Tutt // Br. J. Biochem. Sci. – 1996 – Vol.53, №3. – P. 185-186.

30. Cylwik K.B. Diagnostic value of total and lipid-bound sialic acid in malignancies. / K.B. Cylwik, L. Chrostek, M. Szmikowski // Pol. Merkur. Lekarski. – 2005. – Vol.19, № 110. – P. 237-241.
31. Durocher J.R. Role of sialic acid in erythrocyte survival / J. R. Durocher, Robert C. Payne, and Marcel E. Conrad // Blood. – 1975. – Vol. 45. – P. 11-20.
32. Jones J.M. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer / Jones J.M. [et.al] // Lung Cancer. – 2004. – Vol 53. – P. 97-101.
33. Labios M. Effects of modified fibrin (Binivas Retard) on hemorheological alterations in hyperlipidemic patients / M. Labios, M. Martinez, A. Vaya [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol.1, № 2. – P. 79-85.
34. Lee J.H. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumor / J.H. Lee [et.al] // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol 51. – P. 1860-1863.
35. Liang X.H Detection of serum sialic acid in three kinds of malignant tumor and its clinical significance / X.H. Liang, X.M. Liang, B. Yi // Hunan Yi Ke Da-Xue Xue BAO. – 2003. – Vol.28, № 1. – P. 65-66.
36. Mutysik A. The level of total sialic acid, alfa-antitrypsin, ceruloplasmin in the serum of patients with choroidal melanoma / A. Mutysik, J. Toczolowski, M. Starzycka [et al.] // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med. – 2002. – Vol.57, № 1. – P. 238-244.
37. Palumbo J.S. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells / J.S. Palumbo [et.al] // Blood. – 2000. – Vol 96. – P. 3302-3309.
38. Rampling M.W. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders / M.W. Rampling // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2003. – Vol.29, №5. – P. 459-465.
39. Raval G.N. Patel D.D., Parekh L.Y. et al. Evaluation of serum sialic acid, sialtransferase and sialo-proteins in oral cavity cancer / G.N. Raval, D.D. Patel, L.Y. Parekh [et al.] // Oral. Dis. – 2003. – Vol.9, № 3. – P. 119-128.
40. Sahni A. Fibrinogen synthesized by cancer cell augments the proliferative effect of fibroblasts growth factor-2 (FGF-2) / A. Sahni [et.al] // J. Thromb. Haemost. – 2008. – Vol 6. – P. 176-183.
41. Sahni A. FGF-2 binding to fibrin(ogen) is required for augmented angiogenesis / A. Sahni [et.al] // Blood – 2006. – Vol 107. – P. 126-131.
42. Seaman G.V.F. Red cell agins. Surface charge density and sialic acid content of density-fractionated human erythrocytes / G.V.F. Seaman, R.J. Knox, F.J. Nordt, D.H. Regan // Blood. – 1977. – Vol. 50. – P. 1001-1011.
43. Seebacher V. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial / V. Seebacher [et.al] // British Journal of Cancer. – 2010. – Vol 102. – P. 952-956.
44. Simmich T. Sialic acid – an acute phase reactant and concomitant of tumors / T. Simmich, A. Dehne, N. Laube, K.H. Frank // Z. Med. Zab. Diagn. – 1991. – Bd.32, № 3-4. – S. 188-192.
45. Takeuchi H. Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus / H. Takeuchi [et.al] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol 22. – P. 2222-2227.

References

1. Bassalyk L.S. Dynamics of changes in the level and profile sialoglycolipids in tissues and biological fluids of patients with ovarian tumors / L.S. Bassalyk, K.P. Laktionov, M.E. Travnikov [et al.] // Bulletin of the RCRC. N.N. Blokhin. – 1993. – Vol.4, №5. – P. 54-59.
2. Vershinina S.I. Aggregating properties of erythrocytes in chronic recurrent infections / S.I. Vershinina, I.A. Novikov // Health and environmental problems. – 2012. – № 1. – P. 44-48.
3. Goloborodko O.P. Research proteolytic components, coagulation and fibrinolytic systems of blood plasma in patients with different pathologies of otolaryngology / O.P. Goloborodko, O.I. Kizim, Yu.G. Klys [et al.] // J. ear, nose and throat diseases. – 2010. – № 5. – P. 34-39.
4. Goroshinskaya I.A. Influence autiomelohimioterapii on parameters of endogenous intoxication, free radical oxidation and the state of the membranes in patients with recurrent ovarian cancer / I.A. Goroshinskaya, L.Y. Golotina, A.A. Biryukova [et al.] // Russian Journal of Oncology. – 2007. – № 2. – P. 27-31.
5. Gunina L.M. The role of structural changes in the functional state of erythrocyte membranes in the development of anemia in patients with gastric cancer / L.M. Gunina, A.P. Kaban, V.B. Korobko // Oncology. – 2000. – №4(2). – P.35-40.
6. Danilov, I.P. The role of hemostasis in the metastasis of tumor cells / I.P. Danilov // Healthcare – 2005. – № 8. – P. 21-22.
7. Egorihina M.N. The role of average weight molecules in the aggregation of blood cells in the acute phase of burn disease / M.N. Egorihina, G.Y. Levin // STM. – 2011. – №1. – P.126-130.
8. Ermolenko, S.P. Indicators reversible aggregation of erythrocytes in newborns from mothers with chronic placental insufficiency / S.P. Ermolenko // Siberian Journal of Medicine. – 2010. – T.25, № 4, Vol. 2. – P. 78-80.
9. Gadenov I.I. A method for determining endogenous intoxication / I.I. Gadenov, E.V. Karjakina, S.V. Belova, V.I. Goryachev // Patent RU 2193780 C1 G 01N33 / 68, G 01N33 / 48. Stated. 26.04.2001, Publ. 27.11.2002.
10. Instructions for determining the platelet aggregation activity analyzer AP 2110 (Ed. Cheschevich M.A.) – Minsk. –1995. – 22 p.

11. Karjakina E.V. The average weight molecules as an integral component of metabolic disorders (review) / E.V. Karjakina, S.V. Belova // Clinical Laboratory Diagnostics. – 2004. – №3. – P. 3-7.
12. Lucov V.A. The method of determining the erythrocyte and platelet aggregation. / V.A. Lucov, Y.B. Belousov, M.P. Savenkov // Lab. deal. – 1976. – № 8. – P. 463-468.
13. Methods for determination of fibrinogen and fibrinolytic components of human blood plasma. Guidelines (Ed. Belitsler V.A. Vareskaya T.V., Veremeyenko K.N. et al.) – Kiev. – 1983. – 20 p.
14. Nerodo G.A. The study of endogenous intoxication syndrome in patients with cervical cancer with metastasis and without metastasis / G.A. Nerodo, I.A. Goroshinskaya, E.A. Kalabanova, P.S. Kachesova // International Journal of Applied and Basic Research. – 2005. – № 5. – P. 64-67.
15. Oyvin I.A. Statistical analysis of experimental results / I.A. Oyvin // Pat. Fiziol. – 1960. – № 4. – P. 76-85.
16. Determination of sialic acids. Methodical instructions for laboratory work in Clinical Biochemistry (Ed. Panchenko N.I.). – Kharkiv. – 1991. – 26 p.
17. Petrov V.V. Morphological and functional features of erythrocytes in traumatic epistaxis / V.V. Petrov. // The successes of modern science. – 2005. – № 9. – P. 88.
18. Prinkova T.Yu. The value of the study of indicators of blood hemostatic capacity assessment (fibrinogen, von Willebrand factor, and D-dimer) as a potential laboratory criteria and prevalence of tumor differentiation in cancer of the body uterus / T.Yu. Prinkova, V.I. Prokhorov, T.P. Tsyrus [et al.] // Laboratory diagnosis. Eastern Europe. – 2012. – № 3. – P. 112-120.
19. Pchelintseva T.A. Morphometric characteristics of erythrocytes of peripheral blood in patients with thrombosis of major arteries of the lower extremities / T.A. Pchelintseva, O.I. Lopyreva, R.N. Shishina // Kazan. Med. Journal. – 2011. – Vol.92, № 4. – P. 475-478.
20. Rosenberg Y.M. Deformability and the density of erythrocytes of patients with autoimmune hemolytic anemia in different periods of the disease / Y.M. Rosenberg, E.S. Shurhina, V.M. Nesterenko [et al.] // Thrombosis, hemostasis and rheology. – 2001. – №3(7). – P. 33-39.
21. Ryazantseva N.V. Typical changes of reversible aggregation of erythrocytes in pathological processes of different genesis / N.V. Ryazantseva, V.V. Novitsky, E.A. Stepovaya [et al.] // Bull Experiment. biol. and medicine. – 2004. – №1. – P. 33-36.
22. Sokolova I.A. Aggregation of erythrocytes: some questions and hypotheses. / I.A. Sokolova, S.Y. Rykova, A.A. Shakhnazarov [et al.] // Russian Journal of Biomechanics. – 2011. – Vol.15, №1(51). – P. 7-22.
23. Spasov A.A. The study of aggregation of erythrocytes on laser aggregometer / A.A. Spasov, O.V. Ostrovsky, A.N. Deglyarev, A.F. Kucheryavenko // Coagulology – 2008. – Vol.73, №7. – P. 21-23.
24. Stepovaya E.A. Reversible aggregation of erythrocytes in cancer patients / E.A. Stepovaya, N.Y. Chasovskikh, V.V. Nowicki [et al.] // Clin.Lab.diagnostics. – 1998. – №6. – P. 21-22.
25. Shalashnya E.V. Investigation of the effect of chemotherapy on the endogenous level of toxicity, the intensity of free radical oxidation and membrane device blood of patients with recurrent cervical cancer cells in tests *in vitro* / E.V. Shalashny, I.A. Goroshinskaya, G.A. Nerodo [et al.] // Siberian Journal of Oncology. – 2008. – Vol.26, №2. – P. 50-54.
26. Yakusevich V.V. Modification of rheological properties of blood in patients with coronary heart disease and in the treatment of hypercholesterolemia by simvastatin / V.V. Yakusevich AV Murav'ev, L.G. Surovaya // Cardiovascular therapy and prevention. – 2002. – № 4. – P. 41-46.
27. Adams B.D. Myeloproliferative disorders and the hypersensitivity syndrome / B.D. Adams, R. Baker, J.A. Lopez, S. Spencer // Emergency Medicine Clinics of North America. – 2009. – Vol.27, №3. – P. 459-476.
28. Coussens L.M. Inflammation and cancer / L.M. Coussens, Z.Werb // Nature. – 2002. – Vol 420. – P. 860-867.
29. Crook M.A. Serum sialic acid in patients with multiple mieloma / M.A. Crook, S. Couchman, P. Tutt // Br. J. Biochem. Sci. – 1996 – Vol.53, №3. – P. 185-186.
30. Cylwik K.B. Diagnostic value of total and lipid-bound sialic acid in malignancies. / K.B. Cylwik, L. Chrostek, M. Szmikowski // Pol. Merkur. Lekarski. – 2005. – Vol.19, № 110. – P. 237-241.
31. Durocher J.R. Role of sialic acid in erythrocyte survival / J. R. Durocher, Robert C. Payne, and Marcel E. Conrad // Blood. – 1975. – Vol. 45. – P. 11-20.
32. Jones J.M. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer / Jones J.M. [et.al] // Lung Cancer. – 2004. – Vol 53. – P. 97-101.
33. Labios M. Effects of modified fibrin (Binivas Retard) on hemorheological alterations in hyperlipidemic patients / M. Labios, M. Martinez, A. Vaya [et al.] // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 1999. – Vol.1, № 2. – P. 79-85.
34. Lee J.H. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumor / J.H. Lee [et.al] // Hepatogastroenterology. – 2004. – Vol 51. – P. 1860-1863.
35. Liang X.H Detection of serum sialic acid in three kinds of malignant tumor and its clinical significance / X.H. Liang, X.M. Liang, B. Yi // Hunan Yi Ke Da-Xue Xue BAO. – 2003. – Vol.28, № 1. – P. 65-66.
36. Mutysik A. The level of total sialic acid, alfa-antitrypsin, ceruloplasmin in the serum of patients with choroidal melanoma / A. Mutysik, J. Toczolowski, M. Starzycka [et al.] // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med. – 2002. – Vol.57, № 1. – P. 238-244.

37. Palumbo J.S. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells / J.S. Palumbo [et.al] // Blood. – 2000. – Vol 96. – P. 3302-3309.

38. Rampling M.W. Hyperviscosity as a complication in a variety of disorders / M.W. Rampling // Seminars in Thrombosis and Hemostasis. – 2003. – Vol.29, №5. – P. 459-465.

39. Raval G.N. Patel D.D., Parekh L.Y. et al. Evaluation of serum sialic acid, sialtransferase and sialo-proteins in oral cavity cancer / G.N. Raval, D.D. Patel, L.Y. Parekh [et al.] // Oral. Dis. – 2003. – Vol.9, № 3. – P. 119-128.

40. Sahni A. Fibrinogen synthesized by cancer cell augments the proliferative effect of fibroblasts growth factor-2 (FGF-2) / A. Sahni [et.al] // J. Thromb. Haemost. – 2008. – Vol 6. – P. 176-183.

41. Sahni A. FGF-2 binding to fibrin(ogen) is required for augmented angiogenesis / A. Sahni [et.al] // Blood – 2006. – Vol 107. – P. 126-131.

42. Seaman G.V.F. Red cell agins. Surface charge density and sialic acid content of density-fractionated human erythrocytes / G.V.F. Seaman, R.J. Knox, F.J. Nordt, D.H. Regan // Blood. – 1977 – Vol. 50. – P. 1001-1011.

43. Seebacher V. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial / V. Seebacher [et.al] // British Journal of Cancer. – 2010. – Vol 102. – P. 952-956.

44. Simmich T. Sialic acid – an acute phase reactant and concomitant of tumors / T. Simmich, A. Dehne, N. Laube, K.H. Frank // Z. Med. Zab. Diagn. – 1991. – Bd.32, №.3-4. – S. 188-192.

45. Takeuchi H. Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus / H. Takeuchi [et.al] // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Vol 22. – P. 2222-2227.

Надійшла до редколегії 09.06.16

Ю. Бурлака, науч. сотр., Н. Гринь, науч. сотр., О. Голобородько, ст. науч. сотр., канд. биол. наук, С. Веревка, зав. лабораторії, д-р биол. наук
Государственное Учреждение "Институт отоларингологии имени проф. А.С. Коломийченко НАМН Украины", Киев

ИССЛЕДОВАНИЕ АГРЕГАЦИИ ЭРИТРОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ГОРТАНИ

Проведено сравнение показателей агрегации эритроцитов у больных раком с такими в контрольной группе (условно здоровые лица). Установлено, что у больных раком гортани с II-й и III-й стадиями опухолевого процесса на фоне повышения степени и времени агрегации относительно соответствующих контрольных данных, происходит одновременное снижение ее скорости. Кроме того, проведенное исследование показало повышение уровня молекул средней массы и фибриногена в плазме крови больных: более существенные их нарушения наблюдались при III-й стадии онкологического процесса чем при II-й. Содержание сialовых кислот был увеличен при II-й и III-й стадиях рака гортани в одинаковой степени по сравнению с контрольным показателем. Выявлены разнонаправленные изменения основных параметров агрегатограм эритроцитов. Наиболее значительные нарушения степени агрегации эритроцитов отмечается при II-й стадии онкологического процесса. Рост уровней молекул средней массы, фибриногена и сialовых кислот в плазме крови больных раком гортани указывает на наличие у них метаболической интоксикации и острой фазы воспаления, степень выраженности которых в определенной степени зависит от стадии заболевания.

Ключевые слова: рак гортани, эритроциты, агрегация, молекулы средней массы, фибриноген, сialовые кислоты.

Iu.B. Burlaka, fellow researcher, N.V. Gryn', fellow researcher, O.P. Goloborodko, senior researcher, Ph.D,

S.V. Verevka, head of laboratory, Dr.Sci. Biol

National Academy of Medical Sciences of Ukraine prof. O.S. Kolomyichenko Institute of Otolaryngology, Kyiv, Ukraine

INVESTIGATION OF ERYTHROCYTE AGGREGATION IN PATIENTS WITH LARYNGEAL CANCER

It was compared evaluation of results of erythrocytes aggregation parameters in patients with laryngeal cancer compared to the healthy persons. It was found that in patients with laryngeal cancer II-d and III-d stage of the tumor process against the background of increasing the degree of aggregation and the time relative to the corresponding reference data, there is a simultaneous decrease in its speed of aggregation. In addition, the study has shown increase in average weight molecules and fibrinogen levels in the blood plasma of patients with laryngeal cancer, to a lesser extent – with the II-d stage of the disease, and their more significant violations were observed in the III-d stage of the cancer process. Sialic acid content was increased at II and III-d stages of cancer of the larynx in the same degree compared to the healthy persons. It was established opposite changes of basic parameters of erythrocytes aggregation. The most significant violations of aggregation degree were observed in the II-d stage of the cancer process. Growing of levels of the average weight molecules, fibrinogen and sialic acid in the blood plasma of patients with laryngeal cancer indicates the presence of metabolic intoxication and the acute phase of inflammation, the severity of which to a certain extent depends on the stage of the disease.

Keywords: laryngeal cancer, erythrocytes, aggregation, average weight molecules, fibrinogen, sialic acid.

УДК 577.27, 57.083.3, 616.006

М. Гром, асп.

Київський національний університет ім. Тараса Шевченка, Київ,

Л. Яковенко, канд. біол. наук, Л. Сидорик, канд. біол. наук, О. Корнелюк, д-р біол. наук,

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, Київ,

В. Григоренко, д-р мед. наук, М. Вікарчук, лікар

Інститут урології НАМН України, Київ

ТИРОЗИЛ-тРНК СИНТЕТАЗА ТА ЇЇ ОКРЕМІ ДОМЕНИ ВІРОГІДНІ АУТОІМУННІ КОМПОНЕНТИ ПАТОГЕНЕЗУ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Показано статистично значиме підвищення рівнів аутоантитіл до тирозил-тРНК синтетази та її окремих доменів з прозапальними та ангіогенними властивостями у пацієнтів з раком передміхурової залози у порівнянні з такими клінічно здорових донорів. Максимальна аутоагресія спостерігалась до С-кінцевого домену ферменту, найнижчий рівень аутосенсibiliзації було показано до N-кінцевого модуля тирозил-тРНК синтетази.

Ключові слова: тирозил-тРНК синтетаза, аутоантитіла, рак передміхурової залози.

Вступ. Рак передміхурової залози є гетерогенним за своїми біологічними властивостями, що не дозволяє сподіватися на однаково позитивні результати терапії у різних пацієнтів [2, 22]. Розуміння ключових молекулярних процесів при злоякісній трансформації залози дозволить персоналізувати лікування та досягти максимального терапевтичного ефекту. Дослідження останніх років звертаються до вивчення особливостей пухлинного ангіогенезу та ролі хронічного запалення, що часто супроводжує канцерогенез передміхурової залози, але загальної думки з приводу агентів запалення та ключових молекул ангіогенезу поки немає [25, 19].

Тирозил-тРНК синтетаза (ТирРС) належить до класу високо консервативних ферментів, що виконують ключову функцію на дорибосомному етапі біосинтезу білка. Ферменти каталізують реакцію аміноацилювання при якій відбувається приєднання амінокислоти до відповідної тРНК [18, 35]. У ході еволюції аміноацил-тРНК синтетази (ААРС) набули додаткових структур та доменів, а разом з ними і здатності здійснювати неканонічні функції залучаючись у різноманітні клітинні процеси [11]. Нові властивості синтетази можуть бути реалізовані через цитоплазматичні, ядерні чи позаклітинні форми ферментів та впливати на клітинний сигналінг, імунну