

УДК 616.21-006: 616.15-08

Ю.Г. Клись, О.Й. Кизим,  
О.П. Голобородько, Н.В. Зайцева,  
Ю.В. Кікоть, Т.Д. Савченко, С.В. Верьовка

## СКРИНІНГ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАТИЧНОЇ СИСТЕМИ ЯК МОЖЛИВИХ ПЕРВИННИХ МАРКЕРІВ ОНКОГЕНЕЗУ

*ДУ "Інститут отоларингології  
імені проф. О.С. Коломійченка АМН України"*

Злоякісні новоутворення належать до провідних чинників, що визначають рівень здоров'я населення нашої країни. У працездатному віці питома вага раку, як причини смерті, становить 14% у чоловіків та 29% у жінок. Злоякісні новоутворення зумовлюють 21,9–27,5% усіх випадків інвалідизації населення, а в перерахунку на 10 тис. працюючих число первинно визнаних інвалідами за онкологічними захворюваннями досягає 10%. Тривалість життя онкологічного хворого зменшується на 17–18 років, з них до 40% в працездатному віці. Саме в зв'язку зі смертністю від раку Україна щороку втрачає 270 тисяч людино-років у працездатному віці. Згідно даних Національного канцер-реєстру України, рівень захворюваності на злоякісні новоутворення за період 1993–2006 років зріс від 307,4 до 344,1 на 100 тис. населення, тобто на 10,7%, а щорічний приріст складав 1,0%. Кількість первинних хворих, зареєстрованих у 2006 р., перевищила 160 тис. осіб. На обліку онкологічних закладів перебуває понад 910 тис. хворих (1959 на 100 тис. населення), тобто на кожних 50 мешканців України припадає 1 онкологічний хворий [2].

З наведених даних випливає, що онкологічна захворюваність населення сягнула рівня, котрий ставить на порядок денний необхідність диспансеризації населення з метою виявлення онкозахворювань на ранніх, по можливості — доклінічних, стадіях розвитку. Необхідність раннього визначення захворювання як передумови ефективного лікування належить до класичних положень медицини, що за визнаністю сягають сивої давнини. Однак зазвичай клінічні ознаки виявляються на досить пізніх стадіях розвитку

порушень складного комплексу взаємообумовлених регуляційних процесів молекулярного та клітинного рівня, котрий, власне, й становить основу патологічного процесу. Прогресування захворювання пов'язане з виснаженням адаптаційних систем організму, різким зростанням складності лікування та істотним зменшенням ефективності останнього. Зокрема, онкологічні захворювання I та II стадії (згідно міжнародної TNM класифікації [6]) як правило піддаються ефективній комплексній терапії, тоді як III та IV стадії потребують операційного втручання, значно складнішого лікування, його меншою ефективністю, відзначаються високим рівнем ускладнень та рецидиву.

Зрозуміло, що попри очевидну необхідність ранньої діагностики онкозахворювань обмежені можливості вітчизняних установ охорони здоров'я невзможі забезпечити комплексне обстеження широких верств населення. Тому видається за доцільне розглянути питання щодо можливості створення відносно простого у виконанні набору тестів, які можуть бути виконані на основі наявного в клінічних лабораторіях обладнання, не потребують дорогих реактивів та дали б змогу виявити групу ризику, що потребує більш ретельного вузькоспеціалізованого обстеження. Як відомо, розробка методів біохімічної діагностики онкогенезу належить до давно та інтенсивно досліджуваних напрямків клінічної біохімії. Водночас варто підкреслити, що попри виявлення величезної кількості потенційних маркерів якогось універсального показника онкогенезу не існує. Питання раннього виявлення захворювання, оцінки ризику виникнення післяопераційних ускладнень та рецидиву зберігають нагальну гостроту. І це — на тлі сотень відомих маркерів патологічного процесу [14, 20]. Зумовлено це їх обмеженою інформативністю, істотними відмінами показників, отримуваних у той чи інший спосіб, від дійсного функціонального стану того чи іншого компонента. Так, наслідком притаманного онкологічним процесам "протеолітичного спалаху" [3, 21] є можливість утворення протеолітично ушкоджених білків, що за функціональною активністю істотно відрізняються від вихідної форми. При цьому протеолітично деградовані

ферменти зберігають активність по відношенню до низькомолекулярних синтетичних субстратів, різко поступаючись інтактній формі за дією на функціонально зумовлені білки. По відношенню до протеолітично деградованих похідних ферментів циркулюючі в кровообізі вузькоспецифічні білкові інгібітори виявляються неефективними, на відміну до привнесених в систему відповідних неушкоджених форм [16]. Тому говорячи про гідролітичну активність по відношенню до тих чи інших синтетичних субстратів доцільніше говорити про тромбінподібну, трипсинподібну чи еластазоподібну активність. Неможна лишити поза увагою й вельми специфічний характер взаємодії протеолітичних ферментів з  $\alpha_2$ -макроглобуліном, що призводить до утворення комплексів, що в тій чи іншій мірі зберігають гідролітичну активність по відношенню до низькомолекулярних субстратів, активаційну дію по відношенню до циркулюючих в кровообізі проферментів, однак малоефективними стосовно нативних білкових субстратів та наявних в кровообізі білкових інгібіторів [22]. Істотно зменшується інформаційна цінність імунологічних методів, оскільки визначений за їх допомогою рівень того чи іншого білка може істотно відрізнятись від дійсного — функціонально активного — рівня останнього. Істотні ускладнення створюються відсутністю однозначної відповідності молекулярних маркерів саме даному конкретному захворюванню. З точки ж зору масового обстеження повстають питання економічного характеру, необхідності в дорогому обладнанні, реактивах, працеемності виконання тощо, що робить більшість з відомих методів придатними швидше до наукового дослідження патологічного процесу, ніж до задач клінічної діагностики [23].

Очевидно, що основу комплексу тестів попередньої діагностики мають становити біохімічні методи реєстрації притаманних онкогенезу порушень нормального перебігу молекулярних та клітинних процесів. Враховуючи різноманітність проявів онкозахворювань, в основу обстеження має бути покладене визначення показників систем, що мають універсальний, майже всюдишущий, характер, наявні в більшості тканин та рідин організму та чиє порушення становить невід'ємну рису онкологічного процесу. З подібної точки зору цілком природною стає підвищена увага до компонентів системи гемостазу. В останні роки протеолітичним компонентам

цієї системи відводиться важлива, якщо не ключова, роль в розвитку комплексу молекулярних та клітинних порушень, що становлять основу онкологічних захворювань [3, 10, 19, 21].

Тому протягом 2008–2010 років в нашій лабораторії було проведено комплексне дослідження до- та післяопераційних показників компонентів системи гемостазу хворих з різними формами запальних та онкологічних захворювань верхніх дихальних шляхів з метою створення практично придатного діагностично-прогностичного набору тестів [7, 8]. При цьому частина показників з точки зору діагностично-прогностично значення виявилась неінформативною, однак водночас вони свідчили про наявність в кровообізі відповідних компонентів на рівні, що в цілому відповідає нормі. Згідно результатів обчислення показників вмісту фібриногену,  $\alpha_2$ -макроглобуліну та тромбін-подібної активності плазми крові хворих на рак гортані, ротоглотки, носа та навколоносових пахух III стадії виявлено можливість прогнозування ризику післяопераційних ускладнень та метастазування [15]. Тобто показано, що ризик рецидивності захворювання в першу чергу визначається рівнем запущеності патологічного процесу, загальним станом організму, послабленням його опірних функцій в цілому. Водночас масив отриманих даних свідчить про інформаційну цінність досліджуваної групи показників, їх потенційну придатність для масового обстеження населення на основі відомих діагностично-прогностичних тестів та з застосуванням наявного лабораторного обладнання.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2008–2010 років обстежено 126 осіб з патологією верхніх дихальних шляхів. У 26 з них були передракові захворювання гортані (хронічний гіперпластичний ларингіт, папіломатоз), у 10 — рак гортані II стадії, у 22 — рак гортані III стадії, у 6 — злоякісні пухлини носа і навколоносових пазух III стадії, у 31 — доброякісні новоутворення порожнини носа і навколоносових пазух (кісти верхньощелепних пазух, поліпозний етмоїдит та гаймороетмоїдит), у 31 — хронічний тонзиліт в стадії декомпенсації. Контрольну групу склали 27 практично здорових осіб.

Досліджувались показники системи гемостазу бідної на тромбоцити плазми крові, отриманої центрифугуванням цитратної крові при 1200 g протягом 20 хвилин.

Трипсинподібну амідолітичну активність визначали спектрофотометрично за поглинанням пара-нітроаніліну (п-НА), утвореного при розщепленні хромогенного субстрату — N-бензоїл-L-аргініну пара-нітроаніліду (БАПНА) (в нмоль п-НА, утвореного під дією 1 мл плазми протягом 1 хв) [4].

Загальну трипсин-подібну протеолітичну активність (ПРА) визначали за вмістом розчинних в 20% трихлороцтовій кислоті аргінін-вміщуючих пептидів, утворених внаслідок ферментативного розщеплення протаміну трипсин-подібними ферментами плазми крові (нмоль розчинного аргініну, що уворюється протягом 1 хв під дією 1 мл плазми) [4].

Тромбін-подібну амідолітичну активність визначали спектрофотометрично за поглинанням п-НА, утвореного при розщепленні хромогенного синтетичного субстрату Tos-Gly-Pro-Arg-п-НА (в нмоль п-НА, утвореного під дією 1 мл плазми протягом 1 хв) [17].

Еластазо-подібну амідолітичну активність визначали спектрофотометрично за поглинанням п-НА, утвореного при розщепленні хромогенного синтетичного субстрату Suc-Ala<sub>3</sub>-п-НА (в нмоль п-НА, утвореного під дією 1 мл плазми протягом 1 год) [5].

Показник тромбінового часу (с) визначали за зсідаючою дією надлишку привнесеного тромбіну на плазму крові [1].

Фібринолітичну активність (ФА) визначали еуглобуліновим методом за часом від утворення фібринового сгустку до його розчинення (в хв) [1].

Потенційну амідазну активність плазміногену визначали спектрофотометрично за поглинанням п-НА, утвореного при розщепленні хромогенного синтетичного субстрату H-D-Val-Leu-Lys-п-НА (в нмоль п-НА, утвореного під дією 1 мл плазми протягом 1 хв) [18].

Вміст фібриногену визначали спектрофотометричним методом В.О. Беліцера та співавт. [11].

Протромбіновий час визначали за часом зсідання плазми крові при додаванні до неї тромбoplastину і хлориду кальцію (с) [13].

Активований частковий томбoplastиновий час визначали за швидкістю утворення згустку плазми крові в умовах стандартизованої контактної активації каоліном та фосфоліпідної активації кефаліном [13].

Вміст антитромбіну III (АТ-III) визначали за методом Abildgaard et al. (% від норми) [17],

$\alpha_1$ -інгібітора протеїназ ( $\alpha_1$ ІП) та  $\alpha_2$ -макроглобуліну ( $\alpha_2$ М) — за методом К.М. Веремеєнко та співавт. (г/л) [4].

Отримані дані було обчислено методом варіаційної статистики. Різниця вважалась достовірною при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як і очікувалось, певна частина досліджуваних показників з точки зору прогностично-діагностичної цінності вбачилась малоінформативною. Так, в жодному з досліджуваних випадків не спостерігалось трипсин-подібної амідолітичної активності. Показник тромбінового часу та вміст антитромбіну III знаходились на рівні норми. За показником активованого тромбoplastинового часу також не спостерігалось вірогідних відмін від норми, за винятком групи хворих на хронічний тонзиліт ( $46,0 \pm 1,3$  с при нормі  $43,0 \pm 0,6$ ,  $p < 0,05$ ). Рівень  $\alpha_1$ -інгібітору протеїназ також у більшості випадків не виявляв вірогідних відмін за винятком III стадії раку гортані ( $2,40 \pm 0,10$  г/л при нормі  $2,00 \pm 0,08$  г/л,  $p < 0,05$ ). Тобто про функціональну нестачу основних білкових інгібіторів протеїназ не може бути й мови. Водночас за цілою низкою показників виявлено істотні відміни від норми (табл.). У першу чергу впадає в око залежне від виду та стадії захворювання зростання рівня трипсинподібної протеолітичної активності за достатньо високого вмісту білкових інгібіторів протеїназ за відсутності як протеолітичної активності за гідролізом казеїну, так і амідолітичної по відношенню до БАПНА. Подібні відміни можуть бути пояснені наслідками притаманного онкологічним захворюванням “протеолітичного спалаху”, що не лише призводить до функціонально необумовленої активації найрізноманітніших протеїназ, але й зумовлює утворення їх протеолітично ушкоджених похідних [9, 16]. На відміну від комплексів протеолітичних ферментів з  $\alpha_2$ -макроглобуліном, подібні похідні не виявляють гідролітичної дії по відношенню до низькомолекулярних субстратів, однак здатні до ефективного гідролізу такого своєрідного білка, як протамін. Високий (понад 80%) вміст аргініну статистично забезпечує синхронну взаємодію двох аргінільних залишків субстрату зі зв'язуючою та алостеричною ділянками активного центру ферменту (S1- та S2'- за номенклатурою Шехтера–Бергера [24], відповідно). Ця властивість надає протаміну підвищеної спорідненості до трипсин-подібних

Показники системи гемостазу плазми крові хворих з запальними та онкологічними захворюваннями верхніх дихальних шляхів порівняно до групи практично здорових донорів

Групи обстежених	ПРА, нмоль арг (хв·мл)	Амідолітична тромбінподібна активність, нмоль п-НА (хв·мл)	Амідолітична еластазоподібна активність, нмоль п-НА (год·мл)	Вміст фібриногену, г/л	Фібринолітична активність, хв	Потенційна активність плазміногену, нмоль п-НА (хв·мл)	Вміст $\alpha_2$ -М, г/л
Хворі зі злоякісними пухлинами носу та приносних пазух III стадії, (n=6)	79,9±7,5 p<0,001	13,9±1,1 p<0,02	13,6±2,6	3,1±0,2 p<0,001	258±11 p<0,05	0,73±0,05 p<0,001	1,50±0,20 p<0,05
Хворі на рак гортані III стадії, (n=22)	76,8±3,5 p<0,001	16,3±3,0 p<0,05	13,6±1,7 p<0,05	4,0±0,3 p<0,001	263±12 p<0,02	0,78±0,06 p<0,001	1,50±0,07 p<0,01
Хворі на рак гортані II стадії, (n=10)	72,5±5,1 p<0,01	10,2±2,0	10,3±1,5	3,1±0,2 p<0,001	238±6	0,74±0,10 p<0,05	1,60±0,20
Хворі з передраковими захворюваннями гортані, (n=26)	67,9±2,3 p<0,01	-	13,8±1,6 p<0,05	3,1±0,2 p<0,001	302±21 p<0,001	-	1,80±0,10
Хворі з доброякісними новоутвореннями порожнини носа і приносних пазух, (n=31)	65,3±2,9 p<0,05	17,5±3,8 p<0,05	12,1±2,4	2,5±0,1 p<0,05	238±6	0,63±0,02 p<0,02	1,60±0,20
Хворі на хронічний тонзиліт, (n=31)	62,6±3,4	11,8±1,4	10,4±1,8	2,6±0,2	240±8	0,65±0,05 p<0,02	1,70±0,05 p<0,01
Практично здорові донори (контроль), (n=27)	55,5±3,2	9,6±1,0	9,2±1,0	2,2±0,1	237±5	0,57±0,02	2,00±0,08

Примітка. \* p — показник вірогідності відмін між показниками досліджуваної та контрольної груп.

протеїназ, в тому числі — й до їх протеолітично ушкоджених форм, інертних по відношенню до більшості звичайних субстратів. Водночас здатність протеолітично ушкоджених протеїназ до ефективної взаємодії з пептидними зв'язками, що відповідають умові синхронності взаємодії зв'язуючої та алостеричної ділянок ферменту з відповідними за лігандною специфічністю парою амінокислотних залишків створює передумови для функціонально необумовленої активації найрізноманітніших білкових проформ (проферментів, профакторів тощо) [9]. В той же час високоспецифічні інгібітори з родини серпінів по відношенню до подібного роду похідних виявляються неефективними через рухливість реактивних центрів цих інгібіторів, здатних до ефективної взаємодії лише з повноцінними неушкодженими ферментами. Тим самим утворення протеолітично ушкоджених похідних трипсин-подібних протеїназ сприяє поглибленню притаманного онкологічним захворюванням активаційно-інгі-

біторного дисбалансу [12]. Характерно, що трипсин-подібна протеолітична активність за гідролізом протаміну спостерігається, хоч і в меншій мірі, й за нормального стану організму. Це свідчить про утворення деградованих похідних протеїназ як нормальну складову частину процесу обміну білків.

Варті уваги й зміни амідолітичних тромбін-подібної та еластазо-подібної активностей по відношенню до відповідних синтетичних субстратів. Для обох типів активностей показники груп хворих на рак III стадії перевершують показники при раці II стадії, що може свідчити про істотні зміни в характері молекулярних порушень по мірі поглиблення захворювання. Водночас в групі хворих з доброякісними новоутвореннями також виявлено вірогідне зростання амідолітичної активності, а для випадку передракових захворювань гортані показано вірогідне зростання еластазо-подібної амідолітичної активності. Варто підкреслити, що в усіх розглянутих групах

рівень відповідних інгібіторів — антитромбіну III та  $\alpha_1$ -інгібітору протейназ — лишався в межах норми, здатній забезпечити негайну інактивацію відповідних ферментів. Необхідно також зазначити, що за розглянутими показниками в групі хворих на хронічний тонзиліт вірогідних відмін від норми не спостерігалось.

Як випливає з наведених даних, рівень такого класичного білка гострої фази, як фібриноген, зазнавав істотних змін залежно від типу та стадії хвороби. При цьому варто відмітити відносно малі відміни від рівню норми в групах хворих на хронічний тонзиліт та доброякісні новоутворення порівняно з показниками груп з передраковими захворюваннями та раком II та III стадій. Показники ж фібринолітичної активності виявляють вірогідне зменшення при онкологічних захворюваннях III стадії та у хворих з передраковими захворюваннями, лишаючись на рівні норми при раці II стадії, доброякісних новоутвореннях та хронічному тонзиліті. Характерно, що при цьому потенційна амідолітична активність плазміногену, визначена по відношенню до хромогенного субстрату S-2251 за активації надлишком стрептокінази, виявляється вірогідно збільшеною у всіх розглянутих групах, причому найбільш виражені зміни спостерігаються у випадку онкологічних захворювань II та особливо — III стадії. Невідповідність між рівнем фібриногену, фібринолітичної активності та вмісту плазміногену може бути пояснена утворенням протеолітично ушкоджених білків та добре узгоджується з даними літератури стосовно наслідків утворення ушкоджених форм фібрину [25]. Рівень  $\alpha_2$ -макроглобуліну в більшості розглянутих груп виявляв зменшення на рівні тенденції, вірогідні ж відміни від норми спостерігались лише при хронічному тонзиліті та раці III стадії. Остання відміна виявилась інформативною при створенні інтегрального адитивного індексу прогнозу післяопераційного рецидиву та метастазування [15].

Наведені дані свідчать на користь думки про можливість виявлення ризику певних видів онкологічних захворювань за біохімічними показниками плазми крові. З розглянутої групи методів найбільш перспективними видаються визначення трипсин-подібної протеолітичної активності за гідролізом протаміну та загального рівню фібриногену. Обидва методи не потребують дорогих реактивів чи обладнання, відсутнього в клінічних лабораторіях, є досить прости-

ми у виконанні та, що варто особливо підкреслити, належать до науково-методичних здобутків вітчизняної біохімічної школи.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. и соавт. *Лабораторные методы исследования системы гемостаза.* — Томск, 1980. — 313 с.
2. Бородай Н.В., Федоренко З.П. *Епідеміологія злоякісних пухлин / В кн.: Онкологія. Вибрані лекції для студентів і лікарів. За ред. В.Ф. Чехуна.* — К.: Здоров'я України. — С. 421–441.
3. Веремеєнко К.Н., Заболотний Д.И., Кизим А.И. *Роль протеолиза в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей // Журн. АМН України.* — 2002. — Т. 8, № 2. — С. 217–237.
4. Веремеєнко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. *Протеолиз в норме и при патологии.* — К.: Здоров'я, 1988. — 198 с.
5. Веремеєнко К.Н., Кизим А.И., Терентьев А.Г. *Определение активности эластазы и ее ингибиторов в сыворотке крови с помощью хромогенных субстратов // Клин. лаб. диагностика.* — 1992. — № 5–6. — С. 58–61.
6. Гешелин С.А. *Классификация опухолей / В кн.: Справочник по онкологии. Под ред. С.А. Шалимова, Ю.А. Гриневича, Д.В. Мясоедова.* — К., Здоров'я, 2008. — С. 18–28.
7. *Дослідження компонентів протеолітичної, коагуляційної та фібринолітичної систем плазми крові пацієнтів з різною патологією ЛОР-органів / О.П. Голобородько, О.Й. Кизим, Ю.Г. Клысь, С.В. Верьовка, Н.В. Зайцева, Ю.В. Кікоть, Т.Д. Савченко // Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* — 2010. — № 5. — С. 34–39.
8. *Дослідження компонентів систем протеолізу та гемостазу в плазмі хворих із злоякісними новоутвореннями верхніх дихальних шляхів до і після хірургічного втручання / С.В. Верьовка, О.П. Голобородько, О.Й. Кизим, Ю.Г. Клысь, Н.В. Зайцева // Журн. вушних, носових і горлових хвороб.* — 2010. — № 3. — С. 2–9.
9. Заболотний Д.И., Верева С.В. *Межмолекулярная координация белков в норме и при патологии / В кн.: Молекулярная патология белка. Под ред. Д.И. Заболотного.* — К.: Логос, 2008. — С. 9–31.
10. Карамышева А.Ф. *Механизмы ангиогенеза // Биохимия.* — 2008. — Т. 73, № 7. — С. 935–948.
11. *Кількісне визначення фібриногену в плазмі крові людини / В.О. Беліцер, Т.В. Варецька, К.М. Веремеєнко, О.Й. Кизим, Л.О. Світальська // Лаб. диагностика.* — 1997. — № 2. — С. 53–55.
12. Клысь Ю.Г., Сторчак Р.М., Верева С.В. *Протеолитически деградированные производные ферментов, их диагностическое и терапевтическое значение / В кн.: Молекулярная патология белка. Под ред. Д.И. Заболотного.* — К.: Логос, 2008. — С. 142–153.
13. *Лабораторные методы исследования в клинике / Под ред. В.В. Меньшикова.* — М.: Медицина, 1987. — С. 157–159.
14. *Маркеры злокачественного роста / В кн.: Клиническая биохимия. Под ред. В.А. Ткачука.* — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — С. 377–423.
15. *Оценка риска послеоперационного рецидива и метастазирования по предоперационным показателям при раке верхних дыхательных путей / О.П. Голобородько, А.И. Кизим, Ю.Г. Клысь, Н.В. Зайцева, С.В. Верева // Лаб. диагностика.* — 2011. — № 1 (55). — С. 3–7.
16. *Протеолитические производные плазминогена при развитии злокачественных новообразований / Ю.Г. Клысь,*

- Н.В. Зайцева, А.И. Кизим, С.В. Верева // *Онкология*. — 2010. — Т. 12, № 1. — С. 17–21.
17. Abildgaard U., Lie M., Odegard O.R. Antitrombin assay with new chromogenic substrates (S-2238 and chromozym TH) // *Tromb. Res.* — 1977. — Vol. 11, № 4. — P. 549–553.
  18. Frieberger P., Knos M., Gustavsson S., et al. Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S-2251 // *Haemostasis*. — 1978. — № 7. — P. 138–145.
  19. Kassenbrock K., Zlaks V., Werb Z. Matrix Metalloproteinases: regulators of tumor microenvironment // *Cell*. — 2010. — Vol. 141, № 2. — P. 52–67.
  20. Ling S.-L., Chan D. Enzymes and related proteins as cancer biomarkers: a proteomic approach // *Clin. Chim. Acta*. — 2007. — Vol. 381. — P. 93–97.
  21. Mc Intyre J., Matrisian L. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer // *J. Cell. Biochem.* — 2003. — Vol. 90, № 6. — P. 1087–1097.
  22. Roberts R. Alpha-2-macroglobulin // *J. Med.* — 1985. — Vol. 16, № 1-2-3. — P. 129–219.
  23. Rodriguez-Pineiro A., Martinez-Zorzano V., Alvarez P., Rodriguez J. and Cadena M. Protein isoforms and their special role as cancer biomarkers / In: *Cancer Biomarkers (Kristof H.C., Ed.)*. — NY: Nova Science Publishers, 2011. — P. 105–136.
  24. Schechter I., Berger A. On the size of the active site in proteinases. I. Papain // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1967. — Vol. 27, № 2. — P. 157–162.
  25. Standeven K., Ariens R., Grant P. The molecular physiology and pathology of fibrin structure // *Blood Rev.* — 2005. — Vol. 19. — P. 275–288.

## СКРИНИНГ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАК ВОЗМОЖНЫХ ПЕРВИЧНЫХ МАРКЕРОВ ОНКОГЕНЕЗА

Ю.Г. Клысь, А.И. Кизим, О.П. Голобородько,  
Н.В. Зайцева, Ю.В. Кикоть, Т.Д. Савченко, С.В. Верева

Рассматривается вопрос о пригодности отдельных показателей системы гемостаза в качестве возможных маркеров онкогенеза для первичного массового обследования при имеющемся оборудовании отечественных клинических лабораторий. На примере 126 больных с патологией верхних дыхательных путей показано целесообразность совместного определения трипсинподобной активности плазмы крови по гидролизу протамина и уровня фибриногена.

## INDICES OF HAEMOSTATIC SYSTEM AS POSSIBLE PRIMARY ONCOGENIC MARKERS

Yu.G. Klyś, A.I. Kizim, O.P. Goloborod'ko,  
N.V. Zayceva, Yu.V. Kikot', T.D. Savchenko, S.V. Verevka

Some indices of haemostatic system can be considered as possible oncogenic markers in primary screening study with the usage of equipment available in Ukrainian clinical laboratories. 126 patients with pathology of upper airways have been examined. We have proved the reasonability of joint determination of both trypsin-like activity in human plasma by protamine hydrolysis and fibrinogen level.



**ГРАНУМ**  
НАУКОВО-ВИРОБНИЧА ЛАБОРАТОРІЯ

**РОЗРОБКА ТА ВИРОБНИЦТВО**

### Діагностикуми еритроцитарні

- фенотипування лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл (CD3, CD4, CD8, CD22, CD16);
- висока специфічність;
- облік результатів на світловому мікроскопі.

**ТОВ НВЛ «ГРАНУМ»**

Тел.: +380 (57) 752-32-33 (багатоканальний)

[www.granum.com.ua](http://www.granum.com.ua)