

ртая група – крысам ежедневно в течение 28 дней внутримышечно вводили терапевтическую дозу $3 \text{ мг} \cdot \text{кг}^{-1}$ хондроитина сульфата, после чего на 29-й день моделировали воспалительный отек конечности. Общее количество животных, вовлеченных в экспериментальные исследования, составило 40 особей. Содержание супероксидного радикала в сыворотке крови определяли по образованию ХТТ-формаза. Содержание пероксида водорода измеряли в системе сорбитол-ксиленол-оранж. Содержание диеновых конъюгатов определяли в гептан-изопропанольном экстракте спектрофотометрическим, шиффовых оснований – флуориметрическим методом; содержание ТБК-активных соединений – по реакции с тиобарбитуровой кислотой.

Установлено, что при каррагинан-индуцированном воспалении задней конечности в сыворотке крови возрастает содержание активных форм кислорода (O_2 , H_2O_2) и продуктов перекисного окисления липидов. Показано, что при профилактическом введении препарата на основе хондроитина сульфата животным с каррагинан-индуцированным воспалением вышеуказанные показатели восстанавливались.

Ключевые слова: острое воспаление конечности, хондроитина сульфат, активные формы кислорода, перекисное окисление липидов, сыворотка крови.

O. Blokhina, PhD stud.,
A. Dranitsina, PhD,
L. Kot, PhD,
V. Khilko, stud.,
K. Dvorshchenko, DSc,
ESC "Institute of Biology and Medicine",
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

FREE-RADICAL PROCESSES IN SERUM OF RATS UNDER CONDITIONS OF CARRAGEENAN-INDUCED INFLAMMATION OF THE HIND LIMB AND PROLONGED PROPHYLACTIC ADMINISTRATION OF CHONDROITIN SULFATE

The aim of the work was to investigate the preventive effect of Chondroitin Sulfate on the content of reactive oxygen species and lipid peroxidation products in blood serum of rats at local inflammation of the hind limb.

The studies were conducted on white non-linear, sexually mature male rats weighing 180–240 g, in compliance with the general ethical principles of experiments on animals. All animals were divided into four experimental groups. The first group – control: animals sub-planar injected 0.1 ml of 0.9 % NaCl solution into the posterior right limb. The second group – animals received a therapeutic dose of $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ chondroitin sulfate daily for 28 days daily. The third group – animals were infused intramuscularly with 0.1 ml of 0.9 % NaCl solution in the posterior right limb for 28 days and for 29 days inflammatory edema of the limb was stimulated (animals were sub-planar injected with 0.1 ml of 1 % carrageenan solution to the posterior right limb) The fourth group – for 28 days rats were daily intramuscularly injected with a therapeutic dose of $3 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ chondroitin sulfate, after which on 29th day, inflammatory edema of the limb was stimulated. The total number of animals involved in experimental studies was 40 individuals. The content of the superoxide radical was determined by the level of XTT-formazan. The level of hydrogen peroxide was measured in the sorbitol-xylene orange system. The content of diene conjugates was determined in the heptane-isopropanol extract by the spectrophotometric method. The content of Schiff bases was determined by the fluorimetric method. The content of TBA-active compounds was determined by the reaction with thiobarbituric acid.

It has been established that with carrageenan-induced inflammation of the posterior limb, the content of reactive oxygen species and lipid peroxidation products increases in the serum. It was shown that the prophylactic administration of chondroitin sulfate based drug on animals with carrageenan-induced inflammation restored the abovementioned parameters.

Key words: acute inflammation of the limb, chondroitin sulfate, reactive oxygen species, lipid peroxidation, blood serum.

УДК: 616.62-006.6-073

Д. Василюк, студ.,
В. Дмитрик, асп.,
Т. Луговська, канд. біол. наук
ННЦ "Інститут біології та медицини",
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
П. Яковлев, канд. мед. наук
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Частота діагностованих онкологічних захворювань неупинно зростає. Рак сечового міхура (PCM) є сьомим за частотою випадків онкологічних захворювань серед чоловіків і сімнадцятим серед жінок у всьому світі. PCM поширеніший у розвинених країнах, на заході є четвертим за частотою випадків серед чоловіків і дев'ятим серед жінок. Характеризується високим показником смертності. Діагностика PCM не доповнена порівняно з іншими урологічними онкологічними захворюваннями. Важливою є діагностика залежно від гістопатологічної градації. Злоякісні клітини характеризуються високою проліферацією, що забезпечується прозапальними молекулами, до яких відносять IL-1 β та IL-6. Паралельно хронічному запальному процесу підвищення проникності судин може зумовлювати зміни концентрації токсинів, метаболітів і продуктів розпаду тканин у пухлинах. За умов злоякісних захворювань можуть виникати значні зміни в системі мікроциркуляції, унаслідок чого відбуваються порушення функцій лімфатичної системи, метаболізму, а також зміни біохімічних показників крові. Загальний клінічний аналіз крові, особливо кількість лейкоцитів, указує на значну відповідь клітинного імунітету в онкохворих. Найменші відхилення в гематологічних параметрах можуть свідчити про прогресування онкологічних захворювань. У нашому дослідженні біохімічних показників крові пацієнтів, хворих на PCM, простежується залежність показників загального клінічного аналізу та деяких показників біохімічного аналізу від стадії PCM за гістопатологічною градацією. Визначення досліджуваних параметрів у крові хворих на PCM виявило підвищення вмісту прозапальних цитокінів, ендотеліального фактора росту судин, сечовини, креатиніну, кількості лейкоцитів і нейтрофілів та зниження кількості еритроцитів, моноцитів, лімфоцитів і еозинофілів у динаміці згідно з гістопатологічною градацією.

Ключові слова: рак сечового міхура, IL-1 β , IL-6, VEGF, клінічний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, гістопатологічна градація.

Вступ. Рак сечового міхура (PCM) є сьомим за частотою випадків онкологічних захворювань серед чоловіків і сімнадцятим серед жінок у всьому світі. PCM більш поширений у розвинених країнах і є четвертим за частотою випадків серед чоловіків і дев'ятим серед жі-

нок на заході [7]. Злоякісні клітини характеризуються високою проліферацією, що забезпечується прозапальними молекулами, до яких відносять IL-1 β та IL-6 [6, 14]. Паралельно хронічному запальному процесу підвищення проникності судин може призводити до зміни

концентрації токсинів, метаболітів і продуктів розпаду тканин у пухлинах. За умов злоякісних захворювань можуть виникати значні зміни в системі мікроциркуляції, унаслідок чого відбуваються порушення функцій лімфатичної системи та зміни біохімічних показників крові. Біохімічний склад крові реагує на зміни проникності клітинних мембран, ступінь і глибину клітинних пошкоджень. Дані літератури свідчать про підвищення проникності судин унаслідок неангіогенезу при злоякісному процесі. Ендотеліальний фактор росту (від англ. Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF) сприяє утворенню нових кровеносних судин і підвищенню проникності судинної стінки. Рутинні дослідження загального клінічного аналізу крові є невід'ємною частиною діагностики функціонального стану онкохворих і обов'язкові перед хірургічним втручанням. Загальний клінічний аналіз крові, особливо кількість лейкоцитів, указує на значну відповідь клітинного імунітету в онкохворих. Найменші відхилення в гематологічних параметрах можуть указувати на прогресування онкологічних захворювань. Існуючі дані засвідчують прогностичну цінність кількості нейтрофілів, лімфоцитів, середнього об'єму тромбоцитів і швидкості осадження еритроцитів (ШОЕ) при різних онкологічних захворюваннях [1, 2, 20, 25, 26, 30, 31].

Метою роботи було оцінити зміни в параметрах загального клінічного аналізу крові, основних біохімічних показників, прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-6 і VEGF у крові на різних стадіях PCM згідно з гістопатологічною градацією.

Матеріали та методи. У нашому дослідженні проведено багатопланове обстеження хворих на PCM різ-

них стадій згідно з гістопатологічною градацією. Плазма отримана з крові чоловіків із PCM. Пацієнти були поділені на чотири групи залежно від ступеня диференціації пухлини згідно з гістопатологічною градацією [16]. Заключний діагноз ставився після рентгенологічних, ендоскопічних, клінічних досліджень з обов'язковою морфологічною верифікацією. Групу хворих на PCM зі стадією G1 становили 12 чоловіків, зі стадією G2 – 14, із G3 – 13 чоловіків. Групу контролю становили 11 чоловіків без онкологічних і хронічних патологій в анамнезі. Критерії включення в аналіз – хворі на PCM різних стадій за гістопатологічною градацією. Критерій виключення – хворі на PCM з іншими захворюваннями. Кількість пацієнтів із PCM стадії G4 була недостатньою для статистичної обробки даних. Визначення клінічного та біохімічного складу плазми крові проводилися за загальноприйнятими методиками за допомогою біохімічного та гематологічного аналізаторів і мікроскопії. Вміст прозапальних цитокінів і VEGF у плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу в модифікації ELISA [16, 19].

Результати та обговорення. Середній вік хворих стадії G1 становив 71,8 року, наймолодшому пацієнту було 62 роки, найстаршому – 82. Середній вік із G2 стадією становив 67,4 року, наймолодшому пацієнту було 46 років, найстаршому – 85. У пацієнтів із PCM зі стадією G3 середній вік становив 71,3 року, наймолодшому було 59, найстаршому – 88 років. У групі контролю середній вік становив 69,2 року. Залежності стадії PCM за гістопатологічною градацією не спостерігали, більшість пацієнтів старше 65 років (табл. 1).

Таблиця 1. Розподіл хворих залежно від стадії PCM

Показник / Група	Контроль	G1	G2	G3
Кількість хворих	11	12	14	13
Середній вік	70,1 \pm 5,6	71,8 \pm 6,4	67,4 \pm 11,2	71,3 \pm 8,9

Для контролю M \pm m, n=11; для G1 M \pm m, n=12; для G2 M \pm m, n=14; для G3 M \pm m, n=13

У клінічній практиці важливим є пошук простих і економічно доцільних способів оцінки прозапальної відповіді на злоякісні процеси. Участь імунної системи в прогресуванні злоякісних процесів активно досліджується, деякі гематологічні параметри, у тому числі зміни кількості лейкоцитів, тромбоцитів, нейтрофілів були описані як діагностичні та прогностичні фактори при різних типах злоякісних новоутворень, включаючи рак шлунка, молочних залоз, верхніх органів дихання [1, 2, 20, 25,

26, 30]. Лейкоцити, які інфільтрують пухлини, продукують прозапальні та проангіогенні фактори [1, 2, 4]. Нами було досліджено лейкоцитарну формулу крові пацієнтів, хворих на PCM, на різних стадіях. У пацієнтів, хворих на PCM, вміст лейкоцитів був достовірно збільшений на 30,4 % для G1, на 48 % – для G2 та на 66,2 % – для G3 стадії порівняно з контрольною групою. Зазначено недостовірне збільшення рівня лейкоцитів у крові пацієнтів з різними стадіями (табл. 2).

Таблиця 2. Загальний клінічний аналіз крові пацієнтів, хворих на PCM, при різних ступенях згідно з гістопатологічною градацією

Показник / Група	Контроль	G1	G2	G3
Лейкоцити (10 ⁹ /л)	4,7 \pm 0,07	6,13 \pm 1,26*	6,96 \pm 2,11*	7,81 \pm 2,66*
Еритроцити 10 ¹² /л	4,9 \pm 0,05	4,68 \pm 0,82	4,25 \pm 0,46*	3,94 \pm 0,66*
Гематокрит, %	41,51 \pm 2,52	42,14 \pm 8,75	37,79 \pm 5,01	32,9 \pm 7,15
Тромбоцити 10 ⁹ /л	247 \pm 16	236 \pm 2,9	226,4 \pm 44,4	231,5 \pm 68,7
Нейтрофіли, %	47,3 \pm 4,6	57,34 \pm 5,1*	66,7 \pm 12,6*	71,90 \pm 9,53*
Нейтрофіли 10 ⁹ /л	2,8 \pm 0,54	2,83 \pm 0,67	4,95 \pm 1,43*	5,75 \pm 2,3*
Лімфоцити, %	33,8 \pm 2,2	34,4 \pm 3,8	27,54 \pm 10,8	23,06 \pm 7,9*
Лімфоцити 10 ⁹ /л	1,6 \pm 0,021	1,9 \pm 0,29	1,93 \pm 0,62	1,8 \pm 0,84
Моноцити, %	6,95 \pm 0,45	6,27 \pm 1,97	4,68 \pm 1,6*	4,54 \pm 2,16
Моноцити 10 ⁹ /л	0,43 \pm 0,08	0,36 \pm 0,12	0,29 \pm 0,07	0,32 \pm 0,13
Еозинофіли, %	2,2 \pm 0,14	2,42 \pm 0,39	2,36 \pm 0,62	1,57 \pm 1,26
ШОЕ, мм/г	5,2 \pm 0,21	4,8 \pm 1,34	13,8 \pm 11,9	29,6 \pm 13,6*

Для контролю M \pm m, n=11; для G1 M \pm m, n=12; для G2 M \pm m, n=14; для G3 M \pm m, n=13

Нейтрофіли (нейтрофільні гранулоцити) – вид лейкоцитів, вроджені клітини імунної системи – беруть активну участь у загоєнні ран. В останні роки зростає кі-

лькість інформації, яка вказує на важливу роль нейтрофілів у розвитку, прогресуванні та резистентності пухлини до терапії [9]. Дані літератури вказують на про-

пухлинну участь нейтрофілів і на поганий подальший прогноз [24]. Рівень нейтрофілів (%) був достовірно збільшений на 21,2 % для стадії G1, на 41 % – для стадії G2 і на 52 % – для стадії G3 порівняно з контролем.

Вміст лімфоцитів, еозинофілів та моноцитів і показник гематокриту недостовірно знижувалися залежно від градієнта диференціації клітин при РСМ.

Швидкість осадження еритроцитів – один з найчастіших лабораторних тестів у клінічній практиці, що використовується для дослідження імунного статусу, включаючи відповіді на інфекції, автоімунні захворювання та злоякісні новоутворення [5]. Відхилення в ШОЕ часто відс-

тежується в онкохворих. Показник ШОЕ залежить від типу злоякісного новоутворення, стадії та тривалості хвороби [29]. До того ж відхилення в ШОЕ ідентифіковане як важливий прогностичний фактор виживаності онкохворих [10, 22]. Ряд досліджень указують на підвищений рівень ШОЕ при раку товстої кишки [23], ЛОР-органів [22], голови та шиї [8], молочних залоз [10], гліоми [27], раку передміхурової залози [17] і на поганий прогноз. Нами було досліджено зміни в ШОЕ, зазначено значне, недостовірне сповільнення ШОЕ залежно від стадії РСМ згідно з гістопатологічною градацією.

Таблиця 3. Основні біохімічні показники крові хворих залежно від стадії РСМ згідно з гістопатологічною градацією

Показник / Група	Контроль	G1	G2	G3
Загальний білок (г/л)	63,4±1,7	73±6,3*	70,89±9,7	72,28±5,34*
Білірубін (мкмоль/л)	12,2±0,5	12,5±4,17	14,21±3,68	11,57±2,83
Креатинін (мкмоль/л)	28,6±0,4	87,8±20,8*	102,6±22,7*	101,8±35,08*
Сечовина (ммоль/л)	3,4±0,3	5,8±1,6*	6,59±2,11*	8,40±3,55*
Глюкоза(ммоль/л)	4,7±0,06	5,97±0,5*	5,9±0,6*	6,28±0,98*

Для контролю M±m, n=11; для G1 M±m, n=12; для G2 M±m, n=14; для G3 M±m, n=13

При розвитку злоякісних новоутворень спостерігається порушення обміну речовин, що має вплив на біохімічні показники крові. Зміна біохімічних показників плазми крові може бути достатньо раннім чутливим діагностичним критерієм при різних патологічних станах. У нашому дослідженні зазначено значне збільшення вмісту креатиніну: у 3,07 раза для G1; 3,56 раза – для G2 та 3,56 раза – для G3 порівняно з контролем. Рівень сечовини збільшувався в 1,7 раза для G1, 1,94 – для G2 та 2,5 раза – для G3 порівняно з контрольною групою. Концентрація глюкози була збільшена залежно від стадії РСМ згідно з гістопатологічною градацією.

Під час канцерогенезу відбувається посилення ангіогенезу в тканинах пухлин. Ангіогенез є ключовим для

розвитку пухлин [12]. Клітини пухлин та оточуючі клітини секретують VEGF, який бере участь у регуляції проліферації ендотеліоцитів, хемотаксису і диференціюванні попередників ендотеліоцитів, відіграє важливу роль у реорганізації структури позаклітинного матриксу [3, 11, 15]. VEGF є сильним мітогеном зі специфічністю до ендотеліальних клітин, а також потужним фактором посилення проникності судин [28]. У ході нашого дослідження зазначено достовірне збільшення вмісту VEGF у 2,23 раза для G1, 2,36 раза – для G2 та 2,53 раза – для G3 порівняно з контролем (табл. 4).

Таблиця 4. Вміст прозапальних цитокінів і фактора росту ендотелію судин у крові хворих залежно від стадії РСМ

Показник/ Група	Контроль	G1	G2	G3
VEGF (ум. од/мл)	0,39±0,001	0,87±0,04*	0,92±0,04*	0,99±0,04*
IL-1β (ум. од/мл)	0,155±0,007	0,186±0,008*	0,227±0,01*	0,240±0,012*
IL-6 (ум. од/мл)	0,097±0,004	0,112±0,04*	0,129±0,005*	0,136±0,005*

Для контролю M±m, n=11; для G1 M±m, n=12; для G2 M±m, n=14; для G3 M±m, n=13

Прозапальні цитокіни IL-1β та IL-6 також є важливими проангіогенними факторами, які сприяють васкуляризації пухлини. Інтерлейкін 1β є плейотропним цитокіном, який відіграє значну роль у фізіологічному та патологічному станах. Відомо підвищення синтезу IL-1β при різних онкологічних захворюваннях і описана його участь як фактора прогресії пухлин через його вплив на синтез факторів росту й експресію генів, задіяних у ангіогенезі та метастатичних процесах. Онкологічні захворювання, при яких відбувається посилений синтез IL-1β, відзначаються поганим прогнозом. Інтерлейкін-6 – цитокін, який регулює імунну систему, контролюючи проліферацію й активацію цитотоксичних Т-клітин, проліферацію та диференціацію β-клітин і продукцію білків гострої фази. Дослідження інших авторів свідчать про регуляторну функцію IL-1β та IL-6 при клітинному рості та диференціації інших клітин і значну прогностичну роль вмісту циркулюючих прозапальних цитокінів та VEGF при раку простати, яєчників і верхніх органів дихання [4, 18, 21]. Зазначено значне достовірне збільшення вмісту прозапальних цитокінів і VEGF у плазмі

крові хворих на РСМ при різних стадіях, а також збільшення вмісту досліджуваних показників залежно від ступеня РСМ за гістопатологічною градацією, що може свідчити про посилення запальних процесів і ангіогенезу залежно від стадії РСМ.

Діагностика РСМ є неповною та бідною порівняно з іншими урологічними онкологічними захворюваннями. Важливою є діагностика залежно від гістопатологічної градації. У нашому дослідженні біохімічних показників крові пацієнтів, хворих на РСМ, простежується залежність деяких показників загального клінічного та біохімічного аналізів крові від стадії РСМ за гістопатологічною градацією. Дослідження вмісту прозапальних цитокінів підтверджує наявність і залежність запального процесу від стадії РСМ. Показано збільшення вмісту циркулюючого в крові VEGF, який бере участь у ангіогенезі й посилює проникність судинної стінки. Отримані дані погоджуються з літературними даними при інших онкологічних захворюваннях і можуть зробити вагомий внесок у діагностичні можливості при РСМ.

Список використаних джерел:

1. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association / G. Angelii et al. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78, N 1. – P. 117–120.
2. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization / K. Bajou, A. Noel, R. D. Gerard et al. // *Nat Med.* – 1998. – Vol. 4. – P. 923–928.
3. Urine based markers of angiogenesis in bladder cancer / M. Becker, D. Tilki, T. Szarvas et al. // *Urologe A.* – 2009. – Vol. 48. – P. 609–614.
4. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer / D. H. Berger et al. // *World J. Surg.* – 2002. – Vol. 26. – P. 767–771.
5. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms / M. Cicco // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2004. – Vol. 50, № 3. – P. 187–196.
6. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer / M. J. Duffy, T. M. Maguire, E. W. McDermott et al. // *J. Surg. Oncol.* – 1999. – Vol. 71. – P. 130–135.
7. Prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen in endometrial cancer / L. M. Ghezzi et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2010. – Vol. 119. – № 2. – P. 309–313.
8. Metastasis markers in bladder cancer: a review of the literature and clinical considerations / P. Gontero, S. Banisadr, B. Frea, M. Brausi // *Eur Urol.* – 2004. – Vol. 46. – P. 296–311.
9. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer / N. Harbeck, R. E. Kates, K. Gauger et al. // *Thromb. Haemost.* – 2004. – Vol. 91. – P. 450–456.
10. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis / S. Ikushima, R. Ono, K. Fukuda et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 46. – P. 204–208.
11. Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients / T. Ishchuk, D. Glavachek, O. Savchuk et al. // *Biomedical Research and Therapy.* – 2018. – Vol. 5. 1931-1940. 10.15419/bmrat.v5i1.407.
12. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer / J. M. Jones et al. // *Lung Cancer.* – 2006. – Vol. 53. – P. 97–101.
13. Kakkar A. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau / A. K. Kakkar, M. N. Levine // *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* – 2004. – Vol. 2. – Issue 8. – P. 1261–1262.
14. Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis / H. C. Kwaan, J. Wang, K. Svoboda, P. J. Declerck // *Br. J. Cancer.* – 2000. – Vol. 82. – P. 1702–1708.
15. Lademann U. A. Regulation of programmed cell death by plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1) / U. A. Lademann, M. U. Romer // *Thromb. Haemost.* – 2008. – Vol. 100. – P. 1041–1046.
16. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumour / J. H. Lee et al. // *Hepatogastroenterology.* – 2004. – Vol. 51. – P. 1860–1863.
17. Lima L. G. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumor progression / L. G. Lima, R. Q. Monteiro // *Biosci Rep.* – 2013. – Vol. 33. – P. 701–710.
18. Loreto M. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management / M. F. Loreto, D. E. Martinis, M. P. Corsi // *Pathol. Oncol. Res.* – 2000. – Vol. 6, N 4. – P. 302–312.
19. Mackman R. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis / R. Mackman, Tilley & N. Key // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2007. – Vol. 27. – P. 1687–1693.
20. Plasminogen activator inhibitor-1 and -3 increase cell adhesion and motility of MDA-MB-435 B breast cancer cells / D. Palmieri, J. W. Lee, R. L. Juliano, F. C. Church // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 40950–40957.
21. Palta S. Overview of the coagulation system / S. Palta, R. Saroa // *Indian J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 58. – P. 515–523.
22. 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.
23. Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism: an overview / P. Prandoni, A. Piccioli, A. Girolami // *Hematologica.* – 1999. – Vol. 84. – P. 437–445.
24. Cytokine profile indicators in rat blood serum in a model of esophagus burn induced by antioxidant chemical preparation / Ya. Raetska, N. Chornenka, T. Koval et al. // *Biomedical Research and Therapy.* – 2017. – Vol. 4. 1591. 10.15419/bmrat. v4i9.367.
25. Repetto O. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer / O. Repetto, V. De Re // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2017. – Vol. 1404. – P. 27–48.
26. Rice K. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment / K. R. Rice, S. A. Brassell, D. G. McLeod // *Reviews in urology.* – 2010. – Vol. 12. – P. 111–24.
27. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects / D. C. Rijken et al. // *Baillieres Clin Haematol.* – 1995. – Vol. 8. – P. 291–312.
28. Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target for therapy

/ M. Schmitt, N. Harbeck, C. Thomssen et al. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78. – P. 285–296.

29. 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.

30. Association of plasma urokinase-type plasminogen activator and its receptor with clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder / S. F. Shariat, M. A. Monoski, B. Andrews et al. // *Urology.* – 2003. – Vol. 61. – P. 1053–1058.

31. Components of the plasminogen activator system and their complexes in renal cell and bladder cancer: comparison between normal and matched cancerous tissues / P. N. Span, J. A. Witjes, N. Grebenchtchikov et al. // *BJU Int.* – 2008. – Vol. 102. – P. 177–182.

32. Stahl A. Melanoma cell migration on vitronectin: regulation by components of the plasminogen activation system / A. Stahl, B. M. Mueller // *Int. J. Cancer.* – 1997. – Vol. 71. – P. 116–122.

33. Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy / G. F. Von Tempelhoff et al. // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2000. – Vol. 22. – P. 107–130.

Reference

1. Agnelli G. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association. Agnelli G, et al. *Thromb. Haemost.* 1997;78, N 1:117–120.
2. Bajou K., Noel A., Gerard R., et al. Absence of host plasminogen activator inhibitor 1 prevents cancer invasion and vascularization. *Nat Med.* 1998;4:923–928.
3. Becker M., Tilki D., Szarvas T., Rubben H., Ergun S. Urine based markers of angiogenesis in bladder cancer. *Urologe A.* 2009;48:609–614.
4. Berger D. Plasmin/plasminogen system in colorectal cancer. *World J Surg.* 2002;26:767–771.
5. Cicco M. The prothrombotic state in cancer: pathogenic mechanisms. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2004; 50:3:187–196
6. Duffy M., Maguire T., McDermott E., O'Higgins N. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer. *J Surg Oncol.* 1999;71:130–135.
7. Ghezzi L., et al. Prognostic significance of preoperative plasma fibrinogen in endometrial cancer. *Gynecol. Oncol.* 2010;119: 309–313
8. Gontero P., Banisadr S., Frea B., Brausi M. Metastasis markers in bladder cancer: a review of the literature and clinical considerations. *Eur Urol.* 2004;46:296–311.
9. Harbeck N., Kates R., Gauger K., et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-I: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer. *Thromb. Haemost.* 2004;91:450–456.
10. Ikushima, S., Ono R., Fukuda K., et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2016; 46: 204–208.
11. Ishchuk T., Glavachek D., Savchuk O., Yakovlev P., Falaleeva T., Beregova T., Ostapchenko L. (2018). Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients. *Biomedical Research and Therapy.* 5. 1931-1940. 10.15419/bmrat.v5i1.407.
12. Jones J., et al. Plasma fibrinogen and serum C-reactive protein are associated with non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2006; 53:97–101
13. Kakkar, A., Levine M. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004; 8: 1261–1262.
14. Kwaan H., Wang J., Svoboda K., Declerck P. Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis. *Br J Cancer.* 2000;82:1702–1708.
15. Lademann U., Romer M. Regulation of programmed cell death by plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). *Thromb. Haemost.* 2008;100:1041–1046.
16. Lee J., et al. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumour. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 1860–1863
17. Lima, L., Monteiro R. 2013. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci. Rep.* 33. <https://doi.org/10.1042/BSR20130057>
18. Loreto M., Martinis D., Corsi M. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol. Oncol. Res.* 2000; 6:302–312.
19. Mackman N., Tilley R., Key N. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc.* 2007. *Biol.* 27: 1687–1693.
20. Palmieri D., Lee J., Juliano R., Church F. Plasminogen activator inhibitor-1 and -3 increase cell adhesion and motility of MDA-MB-435 B breast cancer cells. *J Biol Chem.* 2002;277:40950–40957
21. Palta, S., Saroa R., Palta A. 2014. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth.* 58: 515–523.
22. Palumbo J., et al. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood.* 2000; 96:3302–3309
23. Prandoni P., Piccioli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Hematologica.* 1999; 84: 437–445.
24. Raetska Ya., Chornenka N., Koval T., Savchuk O., Beregova T., Ostapchenko L. Cytokine profile indicators in rat blood serum in a model of

esophagus burn induced by antioxidant chemical preparation. Biomedical Research and Therapy. 2017. 4. 1591. 10.15419/bmrat. v4i9.367.

25. Repetto L., Ombretta D. Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. Annals of the New York Academy of Sciences. 2017.1404. 10.1111/nyas.13454.

26. Rice K., Brassell S., Mc Leod D. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment //Reviews in urology. – 2010. – V.12. – P.111-24.

27. Rijken D. Plasminogen activators and plasminogen activator inhibitors: biochemical aspects. Baillieres Clin Haematol. 1995 ;8:291-312.

28. Schmitt M., Harbeck N., Thomssen C., et al. Clinical impact of the plasminogen activation system in tumor invasion and metastasis: prognostic relevance and target for therapy. Thromb Haemost. 1997;78:285-296.

29. Seebacher V., et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial. British Journal of Cancer. 2010; 102: 952–956.

30. Shariat S., Monoski M., Andrews B., et al: Association of plasma urokinase-type plasminogen activator and its receptor with clinical outcome in patients undergoing radical cystectomy for transitional cell carcinoma of the bladder. Urology. 2003; 61: 1053-1058.

31. Span P., Wijtes J., Grebenchtchikov N., et al. Components of the plasminogen activator system and their complexes in renal cell and bladder cancer: comparison between normal and matched cancerous tissues. BJU Int. 2008; 102: 177-182.

32. Stahl A., Mueller B. Melanoma cell migration on vitronectin: regulation by components of the plasminogen activation system. Int J Cancer. 1997;71:116-122.

33. Von Tempelhoff G., et al. Association between blood rheology, thrombosis and cancer survival in patients with gynecologic malignancy. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2000; 22:107–130.

Надійшла до редколегії 10.09.2018

Отримано виправлений варіант 8.10.2018

Підписано до друку 8.10.2018

Received in the editorial 10.09.2018

Received a revised version on 8.10.2018

Signed in the press on 8.10.2018

Д. Василюк, студ.,

В. Дмитрик, асп.,

Т. Луговская, канд. биол. наук

УНЦ "Институт биологии и медицины"

Киевского национального университета имени Тараса Шевченко, Киев, Украина,

П. Яковлев, канд. мед. наук

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ ПРИ РАЗНЫХ СТАДИЯХ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Частота диагностированных онкологических заболеваний возрастает. Рак мочевого пузыря (РМП) является седьмым по частоте случаев онкологических заболеваний среди мужчин и семнадцатым среди женщин во всем мире. РМП более распространен в развитых странах, на западе он четвертый по частоте случаев среди мужчин и девятый среди женщин. Характеризуется высоким показателем смертности. Диагностика РСМ является не дополненной по сравнению с другими урологическими онкологическими заболеваниями. Важна диагностика в зависимости от гистопатологической градации. Злокачественные клетки характеризуются высокой пролиферативной способностью, что обеспечивается воспалительными молекулами, к которым относят IL-1 β и IL-6. Параллельно хроническим воспалительным процессам повышение проницаемости сосудов может привести к изменению концентрации токсинов, метаболитов и продуктов распада тканей в опухолях. В условиях злокачественных заболеваний могут возникать значительные изменения в системе микроциркуляции, в результате чего происходят нарушения функций лимфатической системы, метаболизма, а также изменения биохимических показателей крови. Общий клинический анализ крови, особенно количество лейкоцитов, указывает на значительный ответ клеточного иммунитета у онкобольных. Малейшие отклонения в гематологических параметрах могут свидетельствовать о прогрессировании онкологических заболеваний. В нашем исследовании биохимических показателей крови пациентов с РМП прослеживается зависимость показателей общего клинического анализа и некоторых параметров биохимического анализа от стадии РМП по гистопатологической градации. Определены исследуемых параметров в крови у больных РМП выявило повышение содержания провоспалительных цитокинов, эндотелиального фактора роста сосудов, мочевины, креатинина, количества лейкоцитов и нейтрофилов и снижение количества эритроцитов, моноцитов, лимфоцитов и эозинофилов в динамике согласно гистопатологической градации.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, IL-1 β , IL-6, VEGF, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, гистопатологическая градация.

D. Vasyliuk, stud.,

V. Dmytryk, PhD stud.,

T. Luhovska, PhD

ESC "Institute of Biology and Medicine",

Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,

P. Yakovlev, PhD.

O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

BIOCHEMICAL INDICATORS OF BLOOD IN DIFFERENT GRADES OF BLADDER CANCER

The frequency of diagnosed cancer is increasing. Bladder cancer (BC) is the 7th most frequent case of oncological diseases among men, and 17th among women all around the world. BC is more common in developed countries, in the western world there are the 4th most frequent cases among man and the 9th among women. This disease is characterized by a high mortality rate. There is a lack of diagnostic methods in comparison with other urological oncological diseases. Important diagnostic studies depending on the histopathological gradation. Malignant cells are characterized by high proliferative capacity, which is provided by inflammatory molecules, such as IL-1 β and IL-6. In parallel with chronic inflammatory processes, increased vascular permeability can lead to a change in the concentration of toxins, metabolites, and products of tissue disintegration in tumors. During malignant diseases, significant changes in the microcirculation system can occur, as a result of which there is a disruption in the functions of the lymphatic system, metabolic disturbances and as result – changes in biochemical parameters of the blood. A general clinical blood test, especially the number of leukocytes, indicates a significant response of cellular immunity in cancer patients. The slightest deviations in the hematological parameters may indicate the progression of cancer. In our study of the biochemical parameters of the blood of patients with BC, the dependence of the parameters of the general clinical analysis and certain biochemical blood tests on the BC stage on histopathological gradation is traced. Determination of the investigated parameters in blood in patients with BC revealed an increase in the content of pro-inflammatory cytokines, the vascular endothelial growth factor, urea, creatinine, the number of leukocytes and neutrophils. Also, we showed a decrease in the number of erythrocytes, monocytes, lymphocytes, and eosinophils in dependence on histopathological gradation.

Key words: bladder cancer, IL-1 β , IL-6, VEGF, complete blood count, biochemical parameters, histopathological gradation.