

УДК 616.21-002-006: 616-005.1-08.001.8

Ю. Клись, наук. співроб., С. Верьовка, д-р біол. наук  
ДУ "Інститут отоларингології ім. проф. О.С. Коломійченка НАМН України", Київ,  
Т. Галенова, канд. біол. наук, Т. Вовк, канд. біол. наук  
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ

## ФАКТОРИ РИЗИКУ ГЕМОСТАТИЧНОГО ДИСБАЛАНСУ У ХВОРИХ НА ЗАПАЛЬНІ ЗАХВОРЮВАННЯ ТА НОВОУТВОРЕННЯ ЛОР-ОРГАНІВ

*Проведено порівняльне дослідження компонентів системи гемостазу у хворих на запальні захворювання та новоутворення ЛОР-органів з метою з'ясування їх ролі в розвитку патологічного процесу та інформаційної цінності щодо перебігу захворювання. Досліджено показники протромбінового пулу, вмісту тканинного активатора плазміногену, інгібітора активатора плазміногену PAI-1 та фактора фон Віллебранда у хворих з запальними захворюваннями та новоутвореннями ЛОР-органів з оцінкою відмін від показників здорових донорів та залежно від виду та стадії захворювання. Доведено інформаційну цінність досліджуваних показників та залежність виявлених відмін від виду та стадії захворювання. Виявлені відміни від норми свідчать про глибокі порушення функціонування гемостатичної системи за досліджуваних захворювань. Отримані дані видаються перспективними для комплексної оцінки стану хворих на запальні захворювання та новоутворення ЛОР-органів.*

**Ключові слова:** запалення, новоутворення, гемостатична система.

**Вступ.** Стрімке поширення онкологічних захворювань становить одну з найактуальніших проблем сучасної медицини. Особливе місце серед них посідають злоякісні новоутворення верхніх дихальних шляхів, що становлять 18-20 % від загальної онкопатології. Рак гортані займає першість серед злоякісних пухлин верхніх дихальних шляхів, сягаючи 65–70 %. Пухлини слизової оболонки порожнини носа та біляносових пазух 0,2–5 % від загальної кількості онкозахворювань [1]. Подібно до багатьох захворювань, раннє виявлення онкопатології становить вагомий запоруку успішного лікування. Однак онкологічний процес рідко виявляється на ранніх стадіях розвитку: серед первинно виявлених випадків захворювань рак гортані I стадії виявляється у 10,6 %, тоді як поглиблений процес – злоякісні новоутворення III і IV стадій – діагностуються у 46,8 % і 17 % хворих відповідно [2].

Відомо, що злоякісний процес не виникає в незмінному епітелії, його розвитку передують послідовні трансформації епітеліальних клітин слизової оболонки. Тому на сьогодні в окрему групу виділено так звані передракові захворювання, що відповідають патологічним процесам, котрі обумовлюють готовність тканини до злоякісної трансформації. До подібних захворювань належать (хронічний гіперпластичний ларингіт, папіломатоз гортані, дискератоз та ін.), причому показано, що в 60 % випадків рак гортані розвивається саме на їх основі протягом від 6 місяців до 7 років. Виникнення передракових захворювань і раннього раку гортані тісно пов'язані з тривалим існуванням хронічних запальних процесів, що індукуються і підтримуються рядом етіологічних чинників, перш за все – патогенною мікрофлорою та пошкоджуючими факторами зовнішнього середовища [3].

Відомо, що клінічні прояви онкопатології відповідають глибоко запущеним порушенням молекулярних та клітинних процесів. Це зумовлює інтенсивні пошуки маркерів, придатних для ранньої діагностики захворювання. Нажаль, не зважаючи на інтенсивні пошуки, якогось універсального маркера онкологічних процесів не виявлено. Тому видається за доцільне комплексне визначення кількох маркерів, що дають можливість виявити патогенний процес на якомога ранній стадії, оцінити ступень його розвитку та ризик рецидиву та метастазування. Подібні неспецифічні онкологічні маркери здатні проявляти себе на ранній стадії онкогенезу, при формуванні диспластичних змін слизової оболонки, значно випереджаючи морфологічні зміни. Тобто існує можливість отримання додаткових інформативних критеріїв для формування груп осіб підвищеного онкологічного ризику. Так, на основі відомих даних про біологічні механізми прогресії та трансформації передракових

захворювань у злоякісний процес ведуться пошуки прогностичних біохімічних та молекулярно-генетичних показників запальних захворювань та новоутворень, зокрема – ЛОР-органів [4-10]. Відомо, що ферменти системи гемостазу окрім забезпечення відповідних ланок систем зсідання та фібринолізу відіграють значну роль в процесах інвазії пухлин та метастазуванні, імунологічних і запальних процесах, алергічних реакціях. Не менш важливим видається дослідження рівнів відповідних інгібіторів, оскільки за порушення протеїназо-інгібіторного балансу відбувається активація нефункціонального протеоліза. Відомо, що підвищений рівень активності серинових протеїназ та зменшення вмісту їх інгібіторів позитивно корелюють з метастатичним потенціалом пухлин різного типу і локалізації, агресивністю пухлин та несприятливим прогнозом перебігу захворювання [11-14]. При цьому особливої уваги заслуговують компоненти фібринолітичної системи, такі, як плазмін (К.Ф.3.4.21.7) та його профермент плазміноген, активатори плазміногену урокіназного (uPA) (К.Ф.3.4.21.73) та тканинного типу (tPA) (К.Ф.3.4.21.68), інгібітори активаторів плазміногену типу I, II або III (PAI-1, -2, -3),  $\alpha 2$ -антиплазміну та  $\alpha 1$ -інгібітор протеїназ. Доведено їх участь в запальних реакціях, ангиогенезі, міграції клітин, рості пухлин, інвазії та метастазуванні. Відомо, що показники uPA та PAI-1 значно збільшуються при розвитку пухлин різних типів і локалізації, при чому підвищення їх рівня пов'язано з прогресією пухлини та несприятливим прогнозом розвитку злоякісного захворювання [15-18].

Не меншої уваги заслуговує тромбін (К.Ф.3.4.21.5) – ключовий фермент системи зсідання крові. Встановлено його участь в процесах ембріонального розвитку, ангиогенезу, регенерації органів та патофізіологічних процесах: гострих і хронічних запальних процесах, онкогенезі. Участь тромбіну в патофізіологічних процесах значною мірою опосередкована його здатністю діяти на рецептори, активовані протеїназами (PARs). Наявність подібних рецепторів показана в клітинах імунної системи та у багатьох типів пухлинних клітин, що, імовірно, корелює з розвитком метастазів. Припускають існування щонайменше шести сигнальних механізмів, задіяних в процесах інвазії та метастазування за участі взаємодії PARs – тромбін [19-22].

Серед численних компонентів зсідальної системи особливе місце посідає фактор фон Віллебранда (vWF). Його участь у формуванні тромба полягає, з одного боку, в опосередкування адгезії тромбоцитів до компонентів екстрацелюлярного матриксу, з другого ж боку його задіяно в стабілізації прокоагулянтного фактора VIII, необхідного для нормального утворення тромбіну [23]. З дефіцитом фактора фон Віллебранда по-

в'язана низка специфічних за характером розвитку кровотеч, однак не менш тяжкі наслідки пов'язані з його підвищеним рівнем. Підвищення рівню vWF відбувається за ендотеліальних дисфункцій [24]. Тож визначення його рівня може виявитись інформативним для оцінки функціонування системи зсідання крові, в першу чергу – її судинної складової.

Метою даного дослідження було визначення вмісту tPA, PAI-1, фактора фон Віллебранда та протромбінового пула в плазмі крові хворих із запальними, доброякісними, передраковими та злоякісними захворюваннями верхніх дихальних шляхів.

**Об'єкт та методи досліджень.** Під спостереженням перебували 42 пацієнта із захворюванням ЛОР-органів. До першої групи увійшли 11 осіб із декомпенсованою формою хронічного тонзиліту. Доброякісні новоутворення порожнини носа і навколоносових пазух було виявлено у 11 пацієнтів. Третю групу склали 10 пацієнтів із передраковими захворюваннями гортані – хронічним гіперпластичним ларингітом чи папіломатозом. У 10 хворих було виявлено злоякісні новоутворення гортані або пухлини носа та біляносових пазух III стадії. Контрольну групу склали 6 практично здорових людей (донорів).

Досліджувані показники визначалися у бідній на тромбоцити плазмі, одержаній зі свіжої цитратної крові шляхом центрифугування протягом 20-ти хв в центрифугі ОПН-8 при частоті обертання 4000 об/хв. Отриману плазму заморожували та зберігали до аналізу при  $-25\text{ C}^{\circ}$ .

Рівні тканинного активатора плазміногену, інгібітора активаторів плазміногену 1 типу, фактора фон Віллебранда та молекул протромбінового походження визначали у плазмі крові методом імуноферментного аналізу, який

проводили за стандартною методикою для розчинних білків [25]. Плазму крові розводили 50 мМ трис-НСІ буфером, рН 7,4 у співвідношенні 1:100 та інкубували у комірках планшетів за  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 60 хв. Для видалення реагентів, що не зв'язалися, використовували 50 мМ трис-НСІ буфер, рН 7,4. Блокування неспецифічних місць зв'язування проводили 5% розчином незжиреного молока протягом ночі. Первинні (Millipore, USA) та вторинні (Bio-Rad, USA) антитіла готували відповідно до рекомендацій виробника, інкубацію проводили за  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 60 хв. Візуалізацію реакції проводили субстратом для лужної фосфатази за  $37^{\circ}\text{C}$  протягом 60 хв. Оптичне поглинання вимірювали за довжин хвилі 405 нм та 492 нм на мікроридері BioTek Instruments.

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

**Результати та їх обговорення.** Результати дослідження вмісту tPA, PAI-1, vWF та протромбінового пула в плазмі крові хворих досліджуваних груп наведено в табл. 1. Як видно із даних таблиці, вміст протромбінового пула в плазмі крові хворих на тонзиліт і доброякісні новоутворення носа і біляносових пазух був на рівні контрольних значень. У пацієнтів із передраковими захворюваннями гортані він був дещо підвищеним порівняно із значеннями контрольної групи, тоді як в плазмі крові хворих із злоякісними новоутвореннями вміст протромбінового пула був збільшений у 1,9 рази на статистично вірогідному рівні. Таблиця 1. Вміст протромбінового пула, PAI-1, tPA та vWF в плазмі крові хворих на тонзиліт, доброякісні, передракові та злоякісні захворювання верхніх дихальних шляхів.

Досліджувані групи	Протромбіновий пул, ум. од./мл	PAI-1 ум. од./мл	tPA, ум. од./мл	vWF, ум. од./мл
Злоякісні новоутворення носа і приносових пазух	0,585±0,049 p<0,001	0,434±0,121 p<0,01	0,074±0,003 p<0,01	0,076±0,004 p<0,05
Передракові захворювання гортані	0,402±0,061	0,368±0,078 p<0,01	0,075±0,004 p<0,01	0,069±0,002 p<0,001
Доброякісні новоутворення носа	0,293±0,027	0,25±0,069 p<0,05	0,069±0,002	0,063±0,002 p<0,001
Тонзиліт	0,323±0,028	0,296±0,058 p<0,01	0,063±0,002	0,069±0,004 p<0,001
Донори	0,301±0,018	0,074±0,002	0,059±0,001	0,028±0,002

Примітка: p – показник вірогідності різниці досліджуваного показника між групами хворих та контролем.

Рівень PAI-1 був значно підвищеним в плазмі крові пацієнтів усіх досліджуваних груп. У хворих на хронічний тонзиліт та доброякісні новоутворення носа і біляносових пазух він був достовірно підвищеним у 4 (p<0,01) та 3,4 (p<0,05) рази відповідно. При передракових захворюваннях носа і біляносових пазух PAI-1 знаходився на вірогідно вищому рівні (у 5 разів) порівняно зі значеннями умовно здорових людей, а в групі зі злоякісними новоутвореннями верхніх дихальних шляхів ступінь підвищення рівня цього інгібітора сягав збільшення у 5,9 рази на рівні тенденції щодо контрольних значень.

При дослідженні вмісту tPA з'ясувалося, що в плазмі крові хворих на хронічний тонзиліт та доброякісні новоутворення носа його рівень майже не відрізнявся від значень контрольної групи, на відміну від пацієнтів із передраковими та злоякісними захворюваннями ЛОР-органів, у яких він достовірно був вищим, ніж у донорів.

Аналіз дослідження рівня vWF показав його достовірне збільшення в плазмі крові всіх хворих у більше, ніж 2,3 рази. Враховуючи залежність рівню vWF від нормального функціонування ендотеліальних клітин, можна обґрунтовано припустити істотні порушення функціонування судинної ланки системи гемостазу.

Отримані дані добре узгоджуються з літературними даними щодо комплексної участі різноманітних компонентів системи гемостазу в перебізі онкологічних, передракових та запальних захворювань [11, 26]. Виявлені в даній роботі відміни істотно розширюють наші уявлення про молекулярні порушення, пов'язані з відповідними захворюваннями і становлять безсумнівний інтерес щодо з'ясування їх інформаційної цінності в якості діагностично-прогностичних показників. На підставі отриманого експериментального матеріалу можна зробити наступні висновки:

#### Висновки.

1. Вміст протромбінового пула та tPA у хворих на хронічний тонзиліт та доброякісні новоутворення носа знаходився в межах контрольних значень, при передракових та злоякісних захворюваннях ЛОР-органів він був вищим, ніж у групі донорів.

2. Рівні PAI-1 та vWF були значно підвищеними в плазмі крові хворих всіх досліджуваних груп у порівнянні до показників контрольної групи.

3. Зміни досліджуваних показників є більш вираженими в групі хворих із передраковими та злоякісними захворюваннями верхніх дихальних шляхів порівняно

до пацієнтів на запальні та доброякісні захворювання ЛОР-органів.

4. Досліджувані показники у складі комплексного визначення компонентів системи гемостазу можуть бути використані як додаткові інформаційні критерії для формування груп хворих підвищеного онкологічного ризику.

#### Список використаних джерел

1. Пачес А.И. Опухоли головы и шеи / А.И. Пачес. – М., 2000. – 480 с.
2. Кондакова И.В. Оценка внеклеточного и внутриклеточного протеолиза при предопухолевых и опухолевых заболеваниях гортани / И.В. Кондакова, Г.В. Какурина, Л.В. Спирина [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – № 3. – С. 45-50.
3. Черемисина О.В. Возможности эндоскопической диагностики предопухолевых заболеваний и рака гортани в современной онкологии / О.В. Черемисина, Е.Л. Чойнзонов // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – №3 (23). – С. 5-9.
4. Махов В.А. Патогенетическое значение острофазовых белков и провоспалительных цитокинов в диагностике предраковых заболеваний и рака гортани : автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.16 / Махов Владимир Александрович; ГОУВПО "Новосибирская государственная медицинская академия". – Н., 2004. – 24с.
5. Осипов В.Д. Роль неспецифических опухолевых маркеров и клинико-морфологических показателей в диагностике и лечении предрака и раннего рака гортани гортани: автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.00.14 / Осипов Виктор Дмитриевич; – Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного Центра СО РАМН. – Т., 2006. – 24 с.
6. Клишо Е.В. Прогностическая значимость протеаз у больных плоскоклеточными карциномами головы и шеи / Е.В. Клишо, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – №2 (116). – С. 82-91.
7. Шилова О.Ю. Молекулярно-генетические методы прогноза и течения рака гортани / О.Ю. Шилова, Л.Н. Уразова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №5 (41). – С. 64-70.
8. Jeannon J.-P., Soames J.V., Aston V., Stafford F.W., Wilson J.A. Molecular markers in dysplasia of the larynx: expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p21, p27 and p53 tumour suppressor gene in predicting cancer risk // Clin. Otolaryngol. – 2004. – Vol. – P. 698-704.
9. Bradford C. Biomarkers in Advanced Larynx Cancer / C. Bradford, B. Kumar, E. Bellile [et al.] // Laryngoscope. – 2014. – Vol. 124. – P. 179-187.
10. Kumar B. Expression of p53 and Bcl-xL as predictive markers for larynx preservation in advanced laryngeal cancer / Kumar B., Cordell K., D'Silva N. [et al.] // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2008. – 134(4). – P. 363-369.
11. Rakashanda S. Role of proteases in cancer: A review / Rakashanda S., Rana F., Rafiq S. [et al.] // Biotechnology and Molecular Biology Review. – 2012. – Vol. 7, № 4. – P. 90-101.
12. Вовчук И.Л. Роль сериновых протеиназ и их эндогенных ингибиторов при неопластической трансформации / Вовчук И.Л. // Лабораторная диагностика. – 2010. – Т. 4 (54). – С. 52-59.
13. Deskur A. Selected hemostatic parameters in patients with pancreatic tumors / A. Deskur, D. Salata, M. Budkowska [et al.] // Am J Transl Res. – 2014. – Vol 6, №6. – P. 768-776.
14. Foidart J.-M. Proteases and their inhibitors in cancer metastasis / Foidart J.-M., Muschel R. // Kluwer Academic Publishers, New York 2004. – 263 c.
15. Stillfried G. Plasminogen binding and activation at the breast cancer cell surface: the integral role of urokinase activity / Stillfried G., Saunders D., Ranson M. // Breast Cancer Research. – 2007. – Vol 9, No 1. – P. 1-11.
16. Lee C.-C. Plasminogen activator inhibitor-1: the expression, biological functions, and effects on tumorigenesis and tumor cell adhesion and migration / C.-C. Lee, T.-S. Huang // J. Cancer Mol. – 2005. – 1(1). – P.25-36.
17. Kwaan H. The role of plasminogen-plasmin system in cancer / H. Kwaan C, B. McMahon // Cancer Treat Res. – 2009. – Vol. 148. – P.43-66.
18. Didiasova M. From Plasminogen to Plasmin: Role of Plasminogen Receptors in Human Cancer / Didiasova M, Wujak L, Wygrecka M [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – №15. P. 21229-21252.
19. Danckwardt S. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond / S. Danckwardt, M. Hentze, A. Kulozik // J Mol Med. – 2013. – Vol. 91. – P.1257-1271.
20. Chen D. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation / D. Chen, A. Dorling // J Thromb Haemost. – 2009. – Vol 7. – P. 122-126.
21. Maragoudakis M. Thrombin: Physiology and Disease / M. Maragoudakis, N. Tsopanoglou // N. Y. – 2009. – 272 p.
22. Wang X. Ovarian cancer, the coagulation pathway, and inflammation / X. Wang, E. Wang, J. Kavanagh [et al.] // Journal of Translational Medicine. – 2005. – Vol.3. – P. 1-20.
23. Волков Г.Л. Современные представления о системе гемостаза / Волков Г.Л., Платонова Т.Н., Савчук А.Н. [и др.]. – К., 2005. – 296 с.
24. Wieberdink R.G. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study / R.G. Wieberdink, M.C. van Schie, P.J. Koudstaal [et al.] // Stroke. – 2010. – Vol. 41(10). – P.2151-2156.

25. Harlow E. Antibodies / Ed Harlow, D. Lane. – N. Y., 1988. – 1160 p.
26. Айсина Р.Б. Структура и функции системы плазминоген/плазмин / Айсина Р.Б., Мухаметова Л.И. // Биоорганическая химия. – 2014. – Т. 40(6). – С.642-657

#### References

1. Paches AI. Tumors of the head and neck. 4<sup>th</sup> ed. Moskva: Medicina; 2000. 480 p.
2. Kondakova IV, Kakurina GV, Spirina LV, Cheremisina OV, Pankova OV, Menshikov YK. Assessment of extracellular and intracellular proteolysis in pretumor and tumor diseases of the larynx. Sibirskij oncol zhurn. 2014; 3: 45-50. Russian.
3. Cheremisina OV, Chojnzonov EL. Potentials of endoscopic diagnosis of precancer diseases and cancer of the larynx. Sibirskij oncol zhurn. 2007; 3 (23): 5-9. Russian.
4. Makhov VA. Pathogenetic significance of acute-phase proteins and proinflammatory cytokines in the diagnosis of precancerous diseases and cancer of the larynx [dissertation]. Novosibirsk: GOUVPO "Novosibirskaja gosudarstvennaja medicinskaja akademija"; 2004. Russian.
5. Osipov D V. The role of nonspecific tumor markers and clinicomorphological parameters in the diagnosis and treatment of precancer and early cancer of the larynx [dissertation]. Tomsk: Nauchno-issledovatel'skij institut onkologii Tomskogo nauchnogo Centra SO RAMN. Research of y scientific Centre SB RAMS; 2006. Russian.
6. Klisho EV, Kondakova IV, Chojnzonov EL, Vasiljeva OS. Prognostic significance of proteases in head and neck squamous cell carcinoma patients. Bulletin SO RAMN. 2005; 2 (116):82-91. Russian.
7. Shilova OYu, Urazova LN. Molecular-genetic methods of laryngeal cancer prognosis. Sibirskij oncol zhurn. 2010; 5 (41): 64-70. Russian.
8. Jeannon J.-P., Soames J.V., Aston V., Stafford F.W., Wilson J.A. Molecular markers in dysplasia of the larynx: expression of cyclin-dependent kinase inhibitors p21, p27 and p53 tumour suppressor gene in predicting cancer risk. Clin. Otolaryngol. 2004; 29(6):698-704.
9. Bradford CR, Kumar B, Bellile E, Lee J, Taylor J, D'Silva N at al. Biomarkers in Advanced Larynx Cancer. Laryngoscope. 2014; 124(1):179-87.
10. Kumar B, Cordell KG, D'Silva N, Prince ME, Adams ME, Fisher SG at al. Expression of p53 and Bcl-xL as predictive markers for larynx preservation in advanced laryngeal cancer. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2008; 134(4):363-9.
11. Rakashanda S, Rana F, Rafiq S, Masood A and Amin Sh. Role of proteases in cancer: A review. Biotechnol. Mol. Biol. Rev. 2012; 7(4):90-101.
12. Vovchuk I. L. The role of serine proteinases and their endogenous inhibitors during neoplastic transformation. Laboratorna diagnostika. 2010; 4 (54):52-59. Russian.
13. Deskur A., Salata D., Budkowska M., Dolegowska B., Starzyńska T., Błogowski W. Selected hemostatic parameters in patients with pancreatic tumors. Am J Transl Res 2014;6(6):768-776.
14. Foidart J.-M, Muschel R. Proteases and their inhibitors in cancer metastasis. New York: Kluwer Academic Publishers; 2004; 263 p.
15. Stillfried G, Saunders D, Ranson M. Plasminogen binding and activation at the breast cancer cell surface: the integral role of urokinase activity. Breast Cancer Res. 2007; 9(1):1-11.
16. Lee C.-C, Huang T.-S. Plasminogen activator inhibitor-1: the expression, biological functions, and effects on tumorigenesis and tumor cell adhesion and migration. J Cancer Mol. 2005; 1(1):25-36.
17. Kwaan H, McMahon B. The role of plasminogen-plasmin system in cancer. Cancer Treat Res. 2009; 148: 43-66.
18. Didiasova M, Wujak L, Wygrecka M. From Plasminogen to Plasmin: Role of Plasminogen Receptors in Human Cancer. Int J Mol Sci. 2014; 15:21229-21252.
19. Danckwardt S, Hentze M, Kulozik A. Pathologies at the nexus of blood coagulation and inflammation: thrombin in hemostasis, cancer, and beyond. J Mol Med. 2013; 91:1257-1271.
20. Chen D, Dorling A. Critical roles for thrombin in acute and chronic inflammation. J Thromb Haemost. 2009; 7:122-126.
21. Maragoudakis M, Tsopanoglou N. Thrombin: Physiology and Disease. New York: Springer Science + Business Media, LLC; 2009. 272 p.
22. Wang X, Wang E, Kavanagh J. Ovarian cancer, the coagulation pathway, and inflammation. J Transl Med. 2005; 3: 1-20.
23. Volkov GL, Platonova TN, Savchuk AN, Gornitskaya OV, Chernyshenko TM, Krasnobryzhaya EN. Modern conceptions of hemostasis system. Kiev – Naukova dumka. 2005; 296 p. Russian.
24. Wieberdink RG, Schie MC, Koudstaal PJ. High von Willebrand factor levels increase the risk of stroke: the Rotterdam study. Stroke. 2010; 41(10): 2151-2156.
25. Harlow E, Lane D. Antibodies. 1th ed. New York: 1988. CSHL Press; 1160 p.
26. Aisina RB, Mukhametova LI [Structure and functions of plasminogen / plasmin system]. Bioorganic chemistry. 2014; 40(6) : 642-657. Russian.

Надійшла до редколегії 31.05.16

Ю. Клысь, науч. сотр., С. Веревка, д-р биол. наук  
 ГУ "Институт отоларингологии имени проф. А.С. Коломийченко НАМН Украины", Киев,  
 Т. Галенова, канд. биол. наук, Т. Вовк, канд. биол. наук  
 Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко, Киев, Украина

### ФАКТОРЫ РИСКА ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И НОВООБРАЗОВАНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ

*Проведено сравнительное исследование компонентов системы гемостаза при воспалительных заболеваниях и новообразованиях для выявления их роли в развитии патологического процесса и информативной ценности в отношении протекания заболевания. Исследованы показатели протромбинового пула, содержания тканевого активатора плазминогена, ингибитора активатора плазминогена PAI-1 и фактора фон Виллебранда при воспалительных заболеваниях и новообразованиях ЛОР-органов с оценкой отличий от показателей здоровых доноров и в зависимости от вида и стадии заболевания. Доказано информационную ценность исследованных показателей и зависимость выявленных отличий от вида и стадии заболевания. Обнаруженные отличия от нормы свидетельствуют о глубоких нарушениях функционирования гемостатической системы при исследованных заболеваниях. Полученные данные представляются перспективными для комплексной оценки состояния больных при воспалительных заболеваниях и новообразованиях ЛОР-органов.*

*Ключевые слова:* воспаление, новообразования, гемостатическая система.

Yu. Klyś, researcher., S. Verevka, Dr.Sc.  
 National Academy of Medical Sciences of Ukraine prof. O.S. Kolomyichenko Institute of otolaryngology, Kyiv,  
 T. Galenova, PhD., T. Vovk, PhD.  
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### RISK FACTORS FOR HEMOSTATIC IMBALANCE IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY DISEASES AND NEOPLASMS OF ENT ORGANS

*To undertake a comparative study of some components of haemostatic system in patients with inflammatory diseases and tumors of URT for clarification of their role in pathologic process and for reveal of their informative value for evaluation of the pathologic process' flow. The indices of prothrombine pool, content of tissue activator of plasminogen, inhibitor of plasminogen's activator PAI-1, and von Willebrandt factor were tested in groups of patients with inflammatory diseases and tumors of URT-organs in contrast of the same ones in the group healthy donors as well as dependently to the kind and stage of disease. The informative value of all the tested indices as well as their dependence of the kind and the stage of disease were proved. Their differences from the norm prove for deep alterations in haemostatic system's functioning at considered diseases. Obtained data seems to be promising for complex evaluation of the state of patients with inflammatory diseases and tumors of URT-organs.*

*Key words:* inflammations, tumors, haemostatic system.

УДК 577.112.7:612.115

T.Katrii, PhD-student, O. Savchuk, DSc.  
 Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

### PLATELETS AGGREGATION UNDER INFLUENCE OF THE IMMUNOGLOBULIN CLASS G SEPARATED FROM THE BLOOD PLASMA OF PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE

*Ischemic stroke provoke irreversible changes in the organism and fully recovery was not observed. Some reactivity of the haemostasis system were shoved during the acute phase of ischemic stroke as well as post few year. The idea was explored that specific autoantibody generated in the bloodstream during the acute phase and their existence in bloodstream past one year could provoke disease repetition. Fractions of immunoglobulin class G were separated: from the blood plasma of healthy donors, patients with atherothrombotic and cardioembolic ischemic stroke in acute phase of disease and the analogical fractions from the same patients one year past acute phase. The influence of the separated fractions on the process of ADF-induced healthy donor's platelets aggregation was observed. It was showed that impact of immunoglobulin class G was characterized by one-wave irreversible ADP-induced platelet aggregation. The maximum aggregation was shoved under influence of IgG fraction separated from the patients with AIS. This influence was on the 15 % more intensive in comparison with influence of IgG fraction separated from the healthy donors. One year past disease all tested IgG fractions provoked inhibition of platelets aggregation up to 25 %. The maximum inhibition of ADP-dependent healthy donor's platelets aggregation was provided by fraction separated from the patients with AIS one year past acute phase.*

*Key words:* ischemic stroke, IgG, platelets aggregation.

**Introduction.** Every disease that hit our organism leaves some proteins that continuously circulate in the bloodstream after each postponed disease. In addition, these proteins theoretically could play specific role during the illness emergence or development of complications. The most common of such specific proteins is immunoglobulin class G.

In certain cases, immunoglobulins class G can be realized as autoantibodies [12]. In previous research we have shown that IgG, which appear in the bloodstream after stroke, are able to induce releasing of the proteins, fragments and protein complexes from the granules of the platelets [6]. Hence interaction between IgG and platelets surface causes modulation of the cellular response [7-9].

At the same time, stroke is one of the most pressing health and social problem which require urgent solution [4]. Full recovery of patients after stroke was not observed [11]. It is obvious that certain molecules or mechanisms exist that may be the reason for the disease recurrence or further complications. It is known that the leading mechanism of ischemic stroke realization correlated with

hemostatic profile. Activation of blood clotting and thrombus formation were observed after stroke attack [3, 8, 14]. The origin of the primary thrombus formation is platelet's ability to aggregate [5].

Given the above, investigation of the potential impact of IgG, formed in the bloodstream after suffering a stroke, on the platelet aggregation process is of utmost importance. Moreover, as known IgG circulate in the bloodstream in higher concentrations for a long time after disease. This fact provide importance to to investigate and compare their effects on platelets aggregation ability in the acute stroke as well year past acute phase of ischemic stroke. That was the purpose of current work.

**Materials and methods.** Blood plasma samples were taken from 236 patients (66 patients with atherothrombotic ischemic stroke and 56 patients with cardioembolic ischemic stroke during the acute phase of disease; 57 patients with atherothrombotic ischemic stroke and 57 patients with cardioembolic ischemic stroke one year past acute phase of stroke) and 35 healthy donors. Average age of patients was 72±8 years. Patients were hospitalized in neurological