

сравнению с соответствующими показателями у контрольных животных. Показано снижение концентрации восстановленного глутатиона (GSH) при потреблении высококалорийной диеты (ВКД) по сравнению с контролем.

Полученные данные после 6-недельного потребления экстракта шелухи фасоли обыкновенной *P. vulgaris* указывают на положительное модулирующее влияние данного экстракта на содержание GSH и активность GP, GT и GR у крыс с развитием ожирения. Вероятно, потребление данного экстракта приводит к привлечению исследуемых компонентов антиоксидантной системы к реакциям обезвреживания токсичных свободнорадикальных соединений, которые образовались на фоне развития ожирения. Дальнейшие исследования могут служить основой для разработки новых терапевтических или лекарственных препаратов на основе экстракта шелухи фасоли обыкновенной *P. vulgaris*, поскольку единого мнения относительно лечения ожирения до сих пор не существует.

Ключевые слова: ожирение, экстракт створок фасоли обыкновенной, высококалорийная диета, глутатионовая система.

A. Yurchenko, PhD-stud., D. Krenytska, stud., M. Tymoshenko, PhD
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

THE RAT BLOOD GLUTATHIONE SYSTEM UNDER OBESITY DEVELOPMENT WITH THE COMPATIBLE CONSUMPTION OF THE KIDNEY BEAN (*PHASEOLUS VULGARIS*) PODS EXTRACT

The state of the glutathione-dependent link of the antioxidant blood system of rats under obesity development and with the compatible consumption of the kidney bean (*P. vulgaris*) pods extract was studied. Glutathione system forms functional basis of organism antioxidant defense system and disturbances in its work can lead to a number of serious cytotoxic and destructive lesions. Glutathione system constituent elements has its own glutathione and enzymes, which catalyze the reaction of its reverse transformation. These include glutathione peroxidase, glutathione transferase, and glutathione reductase.

It is known that the water kidney bean (*P. vulgaris*) pods extract has hypoglycemic properties. However, complex studies of the polyfunctional action of this extract in obesity are absent. The obtained results indicate a decrease in the overall potential of the glutathione system in animals on a high-calorie diet. It has been established that glutathione peroxidase activity (GP) decreases in the serum of rats under experimental obesity, also glutathione transferase (GT) and glutathione reductase (GR) activity increase compared to the corresponding values in control animals. Our results demonstrated the concentration decrease of recovered glutathione (GSH) under consumption of high-calorie diet compared to the control.

The findings after 6-th weeks of kidney bean (*P. vulgaris*) pods extract consumption indicate the positive modulating effect of this extract on the content of GSH and the activity of GP, GT and GR in rats with the obesity development. Probably, the consumption of this extract leads to attraction of the investigated components of the antioxidant system to the reactions of neutralization of toxic free radical compounds that were formed against the background of the development of obesity. Further studies may serve as the basis for the development of new therapeutic or medicinal preparations that based on the kidney bean (*P. vulgaris*) pods extract, because of still no consensus on the treatment of obesity.

Key words: obesity, kidney beans pods extract, high-calorie diet, glutathione system.

УДК: 616.65-006-005.1-08

А. Василякі, 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

ПОКАЗНИКИ ГЕМОСТАТИЧНОГО ПОТЕНЦІАЛУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ РАКУ СЕЧОВОГО МІХУРА

Рак сечового міхура (PCM) характеризується високим показником смертності та є 9-м за частотою онкологічним захворюванням у світі. За великого арсеналу діагностичної бази, до якого входить цистоскопія, ультразвукове дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, цитологія осаду сечі, важко точно визначити ступінь поширення або розвитку пухлини. На сьогодні актуальним залишається пошук молекулярно-біохімічних прогностичних показників, які характеризувалися би високою специфічністю та чутливістю до розвитку PCM. Лабораторні методи дослідження можуть робити вагомий внесок в оцінку агресивності пухлинної прогресії за умов PCM. Згідно із сучасними науковими даними, в онкохворих спостерігається дисбаланс у коагуляційній системі, проявом якого є активація системи згортання крові. Активація системи гемостазу супроводжується появою в кровотоці специфічних маркерів, які відображають ступінь підвищення гемостатичного потенціалу крові, таких як рівень фібрину, фібриногену, протромбінового індексу, активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР). Результати досліджень різних онкологічних захворювань вказують на підвищений рівень компонентів системи активації плазміногену, у тому числі на інгібітор активатора плазміногену-1 (PAI-1). Наявні дані літератури, які вказують на прогностичну цінність показників системи згортання крові та системи протеолізу в разі раку сечового міхура (PCM), є нечисленними й неповними. Також нечисленні дані, які вказують на взаємозв'язок цих показників зі ступенем PCM згідно з гістопатологічною класифікацією, не сформована клініко-лабораторна концепція використання в клінічній онкології. У ході дослідження було виявлено значне порушення балансу деяких компонентів системи гемостазу в крові пацієнтів, а також рівень PAI-1 у пацієнтів, у котрих діагностовано PCM різних стадій відповідно до гістопатологічної класифікації. Помічене значне зростання вмісту фібрину, фібриногену та PAI-1 залежно від стадії PCM. Досліджувані показники можуть зробити вагомий внесок у характеристику PCM залежно від стадії за гістопатологічною класифікацією.

Ключові слова: рак сечового міхура, система гемостазу, фібрин, фібриноген, PAI-1.

Вступ. Рак сечового міхура (PCM) характеризується високим показником смертності в усьому світі. PCM є 9-тим за частотою онкологічним захворюванням у світі. Згідно зі статистикою, найбільшу кількість діагностованих пацієнтів помічено в розвинених країнах. Близько 75 % хворих – чоловіки [3, 8, 11].

Система гемостазу реагує на появу в організмі злоякісного процесу однією з перших. Основними клінічними проявами в цій системі є протилежні один одному стани – тромбози та кровотечі, які представляють собою результат глибинних порушень в єдиній системі і часто є стадіями одного процесу. Трансформовані клі-

тини відомі здатністю проявляти протромботичний ефект індукуючи агрегацію та активацію тромбоцитів [1, 13, 33]. Наявність в організмі злоякісного процесу суттєво підвищує ризик тромботичних ускладнень. Тромботичні ускладнення, до яких відносять тромбоз глибоких вен (ТГВ) та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), являються найбільш значущими ускладненнями складних урологічних операцій, більш того, ТЕЛА є причиною більшості літальних випадків в післяопераційний період [1, 3, 5, 7, 23, 26]. Тромбоз, асоційований з онкологічними захворюваннями (синдром Трюсо), яв-

ляється другою причиною смертей внаслідок онкологічних захворювань [1, 3, 5, 7, 10].

Для визначення тактики хірургічного лікування хворих на рак сечового міхура (PCM) важливо визначити інвазію або поверхневий ріст пухлини. За великого арсеналу діагностичної бази, до якого входить цистоскопія, ультразвукове дослідження, комп'ютерна та магнітно-резонансна томографія, цитологія осаду сечі, важко точно визначити ступінь поширення або розвитку пухлини [8, 25]. Лабораторні методи дослідження можуть зробити вагомий внесок в оцінку агресивності пухлинної прогресії за умов PCM [3, 8, 11].

На сьогодні актуальним залишається пошук молекулярно-біохімічних прогностичних показників, які б характеризували високою специфічністю та чутливістю для розвитку PCM [3, 8, 11, 16, 18]. Діагностична цінність маркерів патологічних процесів зростає, а отже, важливо робити дослідження комплексно. На основі детального розгляду маркерів можливе виявлення оптимальної комбінації маркерів патологічних процесів, у тому числі патогенезу онкологічних процесів на різних стадіях.

Система згортання крові є динамічною, за нормальних фізіологічних умов характерним є баланс між кровотечею та згортанням крові, але за патологічних умов відбувається порушення балансу в системі гемостазу. [17, 18, 19, 21, 25]. Згідно із сучасними науковими даними, в онкохворих спостерігається дисбаланс в коагуляційній системі, проявом якого є активація системи згортання крові [17, 21, 25]. Зв'язок між злоякісними захворюваннями та факторами коагуляції виявлено більш як століття тому [25]. Гіперфібриногенемія та гіперкоагуляція асоціюються зі швидким ростом пухлин ще з 1960 року [17, 25].

Активація системи гемостазу супроводжується появою в кровотоці специфічних маркерів, які відображають ступінь підвищення гемостатичного потенціалу крові, такі як рівень фібрину, фібриногену, протромбінового індексу, активованого часткового тромбoplastинного часу (АЧТЧ), активованого часу рекальцифікації (АЧР). Не менш важливим фактором інвазії та метастазування пухлин є протеолітична система. Важливим компонентом протеолітичної системи є система активації плазміногену, центральну роль в останній відіграє серинова протеаза урокіназного типу (uPA) [3, 6, 7, 28]. Іншим активатором плазміногену є активатор плазміногену тканинного типу. На відміну від uPA, tPA має властивість сильної афінності до фібрину і може бути задіяна в процес тромболізу [6,9]. Активність плазміногенних активаторів може бути нейтралізована двома специфічними інгібіторами: інгібітором активації плазміногену 1-го типу (PAI-1) та інгібітором активації плазміногену 2-го типу PAI-2 [3, 27]. Результати досліджень різних онкологічних захворювань можуть вказувати на підвищений рівень компонентів системи активації плазміногену в патологічних тканинах [3, 4, 2, 8]. Крім того, високі концентрації uPA та PAI-1 є чутливим прогностичним маркером за інших онкологічних захворювань [3, 28].

Літературні дані, які свідчать про прогностичну цінність показників системи згортання крові за розвитку PCM є нечисленними та комплексними [30]. Недостатньо висвітлено питання щодо ролі PAI-1 як прогностичного маркера в разі PCM [3]. Також нечисленні дані, які вказують на взаємозв'язок цих показників зі ступенем PCM згідно з гістопатологічною класифікацією, не сфо-

рмована клініко-лабораторна концепція використання в клінічній онкології.

Метою нашої роботи було дослідити зміни гемостатичного потенціалу крові, а саме рівень фібрину, фібриногену, протромбінового індексу, АЧТЧ та АЧР залежно від стадії PCM згідно з гістопатологічною класифікацією.

Матеріали та методи. Плазма отримана з крові чоловіків з PCM. Пацієнти були розділені на 4 групи залежно від ступеня диференціації пухлини згідно з гістопатологічною градацією [11]. Остаточний діагноз ставився після рентгенологічних, ендоскопічних, клінічних методів дослідження з обов'язковою морфологічною верифікацією. Групу контролю становили 11 чоловіків без онкологічних патологій в анамнезі. Група хворих на PCM зі стадією G1 складалася з 12 чоловіків, зі стадією G2 – 14 чоловіків, G3 – 13 чоловіків. Чисельність пацієнтів з PCM стадії G4 була недостатньою для статистичної обробки даних.

Для визначення показників гемостатичної системи в плазмі крові, таких як рівень фібрину, фібриногену, протромбінового індексу, АЧТЧ, АЧР, використовували біохімічний аналізатор. Вміст PAI-1 досліджували методом імуноферментного аналізу в модифікації ELISA [11, 24].

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми *Excel*.

Результати та обговорення. Трансформовані клітини можуть безпосередньо продукувати різноманітні прокоагулянти, які активують згортання крові. Найбільш вивчені: тканинний фактор та раковий прокоагулянт [18]. Окрім того, трансформовані тканини активують прокоагулянтні властивості системи гемостазу за рахунок утворення рецептора фактору V. Цей рецептор локалізується на поверхні мембран трансформованих клітин і посилює формування протромбінового комплексу (фактор V, фактор X, кальцій, тромбоцити) [18].

Прозапальні цитокіни, які виділяються пухлинами і клітинами крові, порушують регуляцію тромбомодуліна в ендотеліальних клітинах, а також підвищують експресію тканинного фактора та інгібіторів фібринолізу – PAI-1 в ендотелії. Порушення регуляторної функції ендотелію знижує синтез антитромбіну III і протеїну С печінки, що веде до посилення прокоагуляційної та зниження антикоагуляційної та фібринолітичної активності судинної стінки та, як наслідок, має важливе значення в формуванні судинних тромбів [18, 23].

Активація системи гемостазу в результаті дії онкологічних прокоагулянтів, прозапальних цитокінів, тканинного фактору моноцитів, тканинних макрофагів і ендотеліальних клітин та підвищення функціональної активності тромбоцитів призводить до появи тромбіну та відкладення фібрину всередині та навколо пухлини. З одного боку, фібрин є основою розвитку венозних тромбозів, з іншої – пов'язаний з ростом пухлини та метастазування [1, 5].

Нами було визначено вміст фібрину в плазмі хворих на PCM та в плазмі чоловіків без історії онкологічних захворювань (табл. 1). У групі хворих на PCM стадії G1 вміст фібриногену достовірно не змінювався. Значне збільшення вмісту фібриногену (50,3 %) було помічене у хворих на PCM стадії G2, порівняно з контролем. В групі хворих на PCM стадії G3, вміст фібрину в плазмі крові збільшувався на 63,9 % порівняно з контрольними значеннями.

Таблиця 1. Вміст фібрину в плазмі крові пацієнтів з РСМ порівняно з групою чоловіків без онкологічних захворювань

Фібрин, мг/л	
Контроль	10.2±2.9
G1	10.13±0.78
G2	15.3±3.7
G3	16.7±2.28

Для контролю $M \pm m$, $n = 11$; для G1M $\pm m$, $n = 12$; для G2M $\pm m$, $n = 14$; для G3M $\pm m$, $n = 13$;

Вміст фібриногену збільшується у відповідь на запалення та пошкодження тканин [7, 29]. Фібриноген приймає безпосередню участь в адгезії і агрегації тромбоцитів з трансформованими клітинами, сприяючи формуванню тромбоцитарно-пухлинних агрегатів, під-

силюючи прогрес онкологічних захворювань у разі гематогенного поширення таких агрегатів [7, 12, 22, 29]. Підвищення рівня фібриногену, який вважають належним до білків гострої фази, є специфічною ознакою пошкодження судинних стінок. Збільшення рівня фібриногену в плазмі крові вказує на активацію гемостатичних процесів [12, 16, 22].

Таблиця 2. Вміст фібриногену в плазмі крові пацієнтів у яких діагностовано РСМ різних стадій порівняно з групою чоловіків без онкологічних захворювань

Фібриноген, г/л	
Контроль	2,29 ± 0,35
G1	2,52 ± 0,16
G2	3,35 ± 0,97
G3	4,8 ± 1,36

Для контролю $M \pm m$, $n = 11$; для G1M $\pm m$, $n = 12$; для G2M $\pm m$, $n = 14$; для G3M $\pm m$, $n = 13$;

Як видно з табл. 2, концентрація фібриногену зростала залежно від стадії захворювання. У пацієнтів з РСМ стадії G1 спостерігали зростання вмісту фібриногену на 10 %, у пацієнтів зі стадією G2 рівень фібрино-

гену підвищувався на 46 %, у пацієнтів з G3 стадією помічене підвищення рівня фібриногену на 102,4 % порівняно з контролем. Спостерігалася тенденція значного зростання рівня фібриногену залежно від стадії РСМ відповідно до гістопатологічної класифікації.

Таблиця 3. Значення протромбінового індексу, % у плазмі крові пацієнтів з діагностованим РСМ різних стадій порівняно з групою чоловіків без онкологічних захворювань

Протромбіновий індекс, %	
Контроль	92.2±3.1
G1	89±1.7
G2	91.6±4.59
G3	88.92±6.3

Для контролю $M \pm m$, $n = 11$; для G1M $\pm m$, $n = 12$; для G2M $\pm m$, $n = 14$; для G3M $\pm m$, $n = 13$;

Таблиця 4. Активований частковий тромбопластиновий час в плазмі крові у пацієнтів з РСМ різних стадій порівняно з групою чоловіків без онкологічних захворювань

АЧТЧ, сек	
Контроль	27,1 ± 3,0
G1	31,24 ± 2,9
G2	30,11 ± 4,65
G3	29,86 ± 2,34

Для контролю $M \pm m$, $n = 11$; для G1M $\pm m$, $n = 12$; для G2M $\pm m$, $n = 14$; для G3M $\pm m$, $n = 13$;

Ми визначали показники протромбінового індексу, % та АЧТЧ та АЧР в плазмі крові чоловіків хворих на РСМ на різних стадіях. У нашому дослідженні достовірно

значущих відхилень у показниках протромбінового індексу та АЧТЧ від контролю та між різними стадіями РСМ не відбувалося (табл. 3, табл. 4). Нами було помічене недостовірне скорочення АЧР в плазмі крові пацієнтів хворих на РСМ стадії G1 та G2 (табл. 5).

Таблиця 5. Активований час рекальцифікації плазми крові у пацієнтів з РСМ різних стадій порівняно з групою чоловіків без онкологічних захворювань

АЧР, сек	
Контроль	62,68 ± 4,21
G1	59,25 ± 2,77
G2	56,67 ± 5,65
G3	62,53 ± 9,29

Для контролю $M \pm m$, $n = 11$; для G1M $\pm m$, $n = 12$; для G2M $\pm m$, $n = 14$; для G3M $\pm m$, $n = 13$;

PAI-1 є мультифункціональним протеїном з різними пухлинно-сприятливими характеристиками [3, 4, 14]. Механічно, PAI-1 забезпечує клітинну міграцію, стиму-

лює ангиогенез та модулює клітинну адгезію [2, 32, 20]. PAI-1 проявляє прямий вплив на онкологічні патології. Вплив PAI-1 на розвиток онкологічних захворювань, можливо, більший, ніж його інгібуючий ефект на фібринолітичну систему [14, 15, 31].

Таблиця 6. Вміст PAI-1 у плазмі крові пацієнтів з РСМ різних стадій порівняно з групою чоловіків без онкологічних захворювань

PAI-1 (ум.од/мл)	
Контроль	0,81 ± 0,035
G1	1,04 ± 0,044*
G2	1,13 ± 0,049*
G3	1,08 ± 0,051*

Для контролю $M \pm m$, $n = 11$; для G1 $M \pm m$, $n = 12$; для G2 $M \pm m$, $n = 14$; для G3 $M \pm m$, $n = 13$; де * – $p < 0,05$;

У наших дослідженнях ми помітили збільшення вмісту PAI-1 у плазмі крові хворих на РСМ на 28,2 % на стадії G1, на 39,1 % на стадії G2, та на 33,6 % на стадії G3.

У ході дослідження було виявлено значне порушення балансу окремих компонентів системи гемостазу в крові пацієнтів. Рівень PAI-1 у пацієнтів, з РСМ достовірно підвищувався на всіх досліджуваних стадіях розвитку онкологічного процесу. Помічено значне зростання вмісту фібрину, фібриногену та PAI-1 залежно від стадії РСМ. Подальші дослідження системи гемостазу можуть суттєво розширити кількість лабораторно-діagnostичних маркерів розвитку патологічного процесу під час РСМ.

Список використаних джерел:

1. Venous thromboembolism and cancer: two-way clinical association / G. Agnelli et al. // *Thromb. Haemost.* – 1997. – Vol. 78, № 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. // *Urologie 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, N. O'Higgins // *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-1: 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. – P. 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. 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. 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, № 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. Piccoli, 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. – V. 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 RD, 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. *Urologie A.* 2009;48:609–614.
4. Berger DH. 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 MJ, Maguire TM, McDermott EW, O'Higgins N. Urokinase plasminogen activator: a prognostic marker in multiple types of cancer. *J Surg Oncol.* 1999;71:130–135.
7. Ghezzi LM, 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 RE, Gauger K, et al. Urokinase-type plasminogen activator (uPA) and its inhibitor PAI-1: novel tumor-derived factors with a high prognostic and predictive impact in breast cancer. *Thromb Haemost.* 2004;91:450–456.
10. Ikushima, S., R. Ono, K. Fukuda, et al. Trousseau's syndrome: cancer-associated thrombosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 16: 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 JM, 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.K., Levine M.N. Thrombosis and cancer: implications beyond Trousseau. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004; 8: 1261–1262.
14. Kwaan HC, Wang J, Svoboda K, Declerck PJ. Plasminogen activator inhibitor 1 may promote tumour growth through inhibition of apoptosis. *Br J Cancer.* 2000;82:1702–1708.

15. Lademann UA, Romer MU. Regulation of programmed cell death by plasminogen activator inhibitor type 1 (PAI-1). *Thromb Haemost.* 2008;100:1041-1046.
16. Lee JH, et al. Preoperative plasma fibrinogen levels in gastric cancer patients correlate with extent of tumour. *Hepatogastroenterology.* 2004; 51: 1860-1863
17. Lima, L.G. & R.Q. Monteiro. 2013. Activation of blood coagulation in cancer: implications for tumour progression. *Biosci. Rep.* 33. <https://doi.org/10.1042/BSR20130057>
18. Loreto M. F., Martinis D. E., Corsi M. P. Coagulation and cancer: implications for diagnosis and management. *Pathol. Oncol. Res.* 2000; 6:302-312.
19. Mackman, N., R.E. Tilley & N.S. Key. 2007. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 27: 1687-1693.
20. Palmieri D, Lee JW, Juliano RL, Church FC. 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., R. Saroa & A. Palta. 2014. Overview of the coagulation system. *Indian J. Anaesth.* 58: 515-523.
22. Palumbo JS, et al. Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells. *Blood.* 2000; 96:3302-3309
23. Prandoni P., Piccoli A., Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Hematologica.* 1999; 84: 437-445.
24. RaetskaYa & M. Chornenka, N & V. Koval, T & M Savchuk, O & Beregova, T & I. Ostapchenko, L. (2017). Cytokine profile indicators in rat blood serum in a model of esophagus burn induced by antioxidant chemical preparation. *Biomedical Research and Therapy.* 4. 1591. 10.15419/bmrat.v4i9.367.
25. Repetto, Ombretta & De Re, Valli. (2017). Coagulation and fibrinolysis in gastric cancer. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 1404. 10.1111/nyas.13454.

26. Rice K.R., Brassell S.A., McLeod D.G. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment // *Reviews in urology.* – 2010. – V.12. – P.111-24.
27. Rijken DC. 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 SF, Monoski MA, 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 PN, Witjes JA, 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 BM. Melanoma cell migration on vitronectin: regulation by components of the plasminogen activation system. *Int J Cancer.* 1997;71:116-122.
33. Von Tempelhoff GF, 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 15.10.2018
Підписано до друку 15.10.2018

Received in the editorial 10.09.2018
Received a revised version on 15.10.2018
Signed in the press on 15.10.2018

А. Василяки, студ., В. Дмитрик, асп., Т. Луговская, канд. биол. наук
УНЦ "Інститут біології і медицини"
Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, Київ, Україна,
П. Яковлев, канд. мед. наук
Національний медичний університет імені А. А. Богомольця, Київ, Україна

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЯХ РАКА МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак мочевого пузыря обладает высоким показателем смертности и является 9-м по частоте онкологическим заболеванием в мире. При большом арсенале диагностических методов, к которым относятся цитоскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная и магнитно-резонансная томография, цитология мочи, трудно установить степень развития опухоли. Актуальным является поиск молекулярно-биохимических прогностических показателей, которые обладали бы высокой специфичностью и чувствительностью к развитию рака мочевого пузыря. Лабораторные методы могут внести весомый вклад в оценку агрессивности рака мочевого пузыря. Согласно современным научным данным у больных онкологическими заболеваниями наблюдается дисбаланс в коагуляционной системе, проявлением которого является активация системы сворачивания крови. Активация системы гемостаза сопровождается появлением в кровотоке специфических маркеров, которые отображают степень повышения гемостатического потенциала крови, таких, как уровень фибрина, фибриногена, протромбинового индекса, активированного частичного тромбопластинного времени, активированного времени рекальцификации. Результаты исследования различных онкологических заболеваний свидетельствуют о повышенном уровне компонентов системы активации плазминогена, в том числе на ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1). Данные литературы, которые указывали бы на прогностическую значимость изменений показателей системы сворачивания крови и протеолитической системы в крови при раке мочевого пузыря – немногочисленные и неполные. Отсутствуют данные, которые указывали бы на взаимосвязь этих показателей со степенью рака мочевого пузыря по гистопатологической градации, не сформирована концепция применения в клинической онкологии. В процессе исследования установлено значительное повышение уровня фибрина, фибриногена и PAI-1 в зависимости от степени рака мочевого пузыря. Исследуемые показатели могут внести существенный вклад в характеристику рака мочевого пузыря в зависимости от степени согласно гистопатологической классификации.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, система гемостаза, фибрин, фибриноген, PAI-1.

A. Vasylyaki, 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

INDICATORS OF HEMOSTATIC POTENTIAL IN VARIOUS STAGES OF BLADDER CANCER

Bladder cancer is characterized by a high mortality rate and is the 9th most common cancerous disease in the world. With a wide array of diagnostic bases, which include cystoscopy, ultrasound, computer and magnetic resonance imaging, cytology of urine deposition, it is difficult to accurately determine the extent of development of the tumor. It is important to find molecular and biochemical predictive parameters that would be characterized by high specificity and sensitivity to the tumor development. According to modern scientific data, an imbalance in the coagulation system is observed in cancer patients, the manifestation of which is the activation of the blood clotting system. Activation of the hemostatic system is accompanied by the appearance in the bloodstream of specific markers that reflect increase the hemostatic potential of the blood, such as the level of fibrin, fibrinogen, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, activated plasma recalcification time. The results of a study of various cancers indicate an increased level of components of the plasminogen activation system, including the inhibitor of plasminogen activator-1 (PAI-1). The literature data that would indicate the prognostic significance of changes in the parameters of the blood clotting system and the proteolytic system in the blood in bladder cancer are few and have not completed. There are no data indicating the link between the studied parameters with histopathological gradation. In a detailed review of markers, it is possible to identify the optimal combination of markers of pathological processes, including the pathogenesis of oncological processes at various stages. During the study, we have investigated a significant increase in the level of fibrin, fibrinogen, and PAI-1, depending on the degree of bladder cancer. The test scores can make a significant contribution to the characterization of bladder cancer, depending on the grade according to the histopathological classification.

Key words: bladder cancer, hemostasis, fibrin, fibrinogen, PAI-1.