



## KAPITEL 7 / CHAPTER 7<sup>1</sup> THE ROLE OF BIOCHEMISTRY IN THE SOLUTION OF SOME MEDICAL AND BIOLOGICAL PROBLEMS

DOI: 10.30890/2709-2313.2023-25-00-026

### Вступ

Слід зазначити, що низка наукових відкриттів в галузі біохімії й молекулярної біології останніх років вплинули на розвиток медицини – відкриття апоптозу призвело до підвищення ефективності хіміотерапії певних онкологічних захворювань, відкриття пріонових хвороб – призвело до прогресу в лікуванні інфекційних захворювань, відкриття регуляції експресії генів за участю мікро-РНК (miRNA) і малих інтерферуючих РНК (siRNA) при вивченні ретровірусів, і явища РНК-інтерференції- позначило нові перспективні терапевтичні мішені. Було виявлено, що деякі мікроРНК мають різний профіль експресії за різними типами раку, а в процесі розвитку пухлини змінюється профіль експресії мікроРНК [1].

В ХХІ ст. перед біохімією виникають важливі завдання, до яких відносяться- розробка нових засобів діагностики і лікування, що базуються на принципах генної інженерії; розробка нових методів виготовлення лікарських препаратів; харчових продуктів з нетрадиційної сировини з використанням нанотехнологій; вивчення механізмів пам'яті; механізмів вивчення наркотичної залежності та її гальмування; вивчення особливостей функціонування стовбурових клітин для використання їх в діагностиці та лікуванні захворювань; розробка засобів захисту оточуючого середовища від руйнуючих впливів за допомогою біологічних факторів [2,3].

Біологічна хімія за останні роки увійшла у число фундаментальних біомедичних наук і разом з іншими медико-біологічними дисциплінами складає теоретичну основу медицини. Результати біохімічних досліджень є головним джерелом діагностичної інформації про хворого для практичного лікаря будь-якої спеціалізації. Розуміння основних закономірностей метаболізму в організмі

<sup>1</sup>Authors: Knyazyeva Maryna Vladyslavivna



людини дозволяє не тільки запобігати помилок в діагностиці захворювань, розробляти правильну стратегію лікування, а й брати участь в розв'язанні деяких медико-біологічних проблем [4]. Наприклад, проблема діагностики розриву аневризми аорти, або в онкогінекології- проблема ефективності передопераційної поліхіміотерапії раку яєчників, в умовах, коли операція на першому етапі лікування неможлива, в умовах відсутності результатів гістології,- проблеми, актуальні для сучасної медичної науки.

Кількість патологій аорти постійно зростає. Аналіз захворювань аорти за 55 років (1961-2015) на базі Львівського обласного патолого-анатомічного бюро показав, що з 544 померлих- 379 чоловіків (68%) 61-70 років. Найчастіша патологія- це аневризма аорти (АА). Патогістологічно в стінці аневризми спостерігаються ознаки важкого атеросклерозу (АС), ускладненого дегенеративними змінами медії з атрофією еластинових волокон. Найчастіша локалізація- низхідна частина аорти. Основні патології аорти-АС (44 випадки), АА (225 випадків), розшаровуюча аневризма (245 випадків), неспецифічний аорто-артеріт (21 випадок) [5 ]. Загальна частота випадків виявлення АА, за даними різних авторів, складає від 5,9 до 10,4 на 100 тисяч осіб на рік. Аневризма висхідної аорти складає 45% від загального числа АА всіх локалізацій. Підвищується кількість дегенеративних пошкоджень стінки аорти, що може бут викликано такими факторами як генетичні аномалії, АС, гіпертанічна хвороба [6,7].

За даними коронароангіографії, частота аневризм аорти (АА) складає від 3 випадків серед жінок, 117,2- серед чоловіків на 100 тис. населення в рік. Смертність у світі від цього захворювання сягає 175000 випадків на рік. У 20-30% хворих після хірургічного лікування трапляються різні інтра- та післяопераційні ускладнення, серед яких- кардіальні, гастроентерологічні, ниркові, неврологічні, периферичні, тромбоемболії, кровотечі [8,10 ]. Важким ускладненням розвитку АА є її розрив [9,11]. В Україні патологія магістральних судин, що вимагає хірургічного лікування, складає 9,7 випадків на 10000 населення, спостерігається в працездатному віці (40-60 років) і зростає з віком,



спостерігається в 18,5% випадків у хворих, яким більше 65 років [10]. Останнім часом з'являються повідомлення про розрив малих аневризм (менше 3 см). Оскільки 40-50% хворих шпиталізують з помилковим діагнозом, проблема ранньої діагностики виникнення і розвитку АА стає актуальною [12].

Серед причин виникнення АА можна назвати атеросклеротичне ураження стінки аорти, інфекція, а також травма. Розрив АА погрожує хворому загибеллю від кровотечі, запобігти чому можна шляхом операції, в тому числі ендопротезування. Операційне втручання в цьому випадку є травматичним, супроводжується ускладненнями і загибеллю хворих, необхідне тільки, якщо існує загроза розриву. Методи спостереження за АА, головним чином, - інструментальні- ангиографія, УЗД, комп'ютерна томографія. Щоб помітити ріст АА, необхідно декілько місяців спостереження. Проблема ранньої діагностики виникнення та розвитку аневризми аорти, також виявлення біохімічних критеріїв погрози її розриву є дуже актуальною [14].

### **7.1. Пошук метаболічних критеріїв розриву АА в галузі вивчення хімічного складу сполучної тканини стінки аорти хворих, процесів перекисного окиснення та запалення**

Відомо, що судинна стінка є сполучнотканинним утворенням, механічна міцність якого визначається станом сполучної тканини [13]. Пошук біохімічних критеріїв погрози розриву АА пов'язаний зі станом екстрацелюлярного матрикса сполучної тканини аорти, найважливішим компонентом якого є глікозаміноглікани (ГАГ). Розвиток АА може бути пов'язаний із кількісними змінами структури ГАГ, що призводять до деструкції стінки абдомінальної аорти при аневризмі [14]. У зв'язку з цим, визначення порушень метаболізму й виявлення біохімічних маркерів змін стану стінки аорти, що передують її розриву,- логічний підхід до діагностики ймовірного розриву [15]. Розвиток багатьох патологічних процесів в серцево-судинній системі (облітеруючий



атеросклероз судин нижніх кінцівок-синдром Леріша (СЛ), атеросклероз (АС), гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та інш.) супроводжується розвитком запального процесу. При АА також розвивається запальний процес, який загострюється зі збільшенням загрози її розриву [16]. При цьому рівень вмісту прозапального цитокіну- інтерлейкіну-6 у сироватці крові відбиває процеси ранніх стадій утворення аневризми черевної аорти (АЧА) ще до її розширення [17,18 ].

Метаболічна інтоксикація, спричинена продуктами зміненого метаболізму, наприклад, перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), може збільшувати дисфункцію різних органів і систем [19 ].

Розвиток АА супроводжується зміною обміну сполучної тканини стінки аорти, агрегатного стану крові та посиленням утворенням активних форм кисню (АФК) деякими клітинами крові, що може призвести до швидкого росту АА та її розриву. Ось чому вивчення біохімічних особливостей сполучної тканини аорти, маркерів запалення в сироватці крові та інтенсивності процесів ПОЛ під впливом АФК, що утворюються фагоцитами при запаленні, є дуже важливим. Крім того, відомо, що важливу роль в синдромі метаболічної інтоксикації відіграють молекули середньої маси, середньомолекулярні пептиди (СМП).

Все вищевикладене спонукає на проведення комплексних біохімічних досліджень і вивчення взаємозв'язків між змінами хімічного складу тканин аорти та відбиттям їх у біологічних рідинах хворих на АА. Вивчення компонентів екстрацелюлярного матриксу сполучної тканини – оксипроліну (ОП), тирозину (ТИР), гексозамінів (ГА), гексуранових кислот (ГК), фракційного складу глікозаміногліканів (ГАГ) на «гладенькій» та «шорсткуватій» ділянках аорти при аневризмі аорти із загрозою розриву, інтенсивності процесів ПОЛ та антиоксидантної активності (АОА) у крові хворих з АА з погрозою розриву порівняно з синдромом Леріша та атеросклерозом виявилось плідним для створення прогностичних критеріїв розриву АА [14,19 ].

Досліджувався біологічний матеріал хворих 6 груп за верифікованими діагнозами:

1. Аневризма аорти-(АА), аневризма аорти з погрозою розриву (АА1),



аневризма аорти, що розірвалася на операційному столі (АА2).

2. Хибна аневризма (АА3).
3. Синдром Леріша (СЛ).
4. Атеросклероз (АС).
5. Коарктація аорти (КА).
6. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ).
7. Контроль.

Для дослідження тканин аорти використовували універсальні морфологічні методи.

Дослідження біохімічних показників у хворих клінічних груп- АА1, АС, СЛ, контрольної з використанням біопсійного (КА) та секційного матеріалу (АС) показали, що найбільш уражена атеросклеротичними бляшками «шорсткувата» ділянка аорти, в якій відбувається розрив, при АА1 порівняно з АС і контролем характеризується нижчим вмістом неколагенових білків (за тирозином) і протеогліканів (за визначенням гексуранових кислот), порівняно з АС. Вміст колагенових білків на цій ділянці аорти (за оксипроліном) виявився зниженим порівняно з контролем, а вміст гексозаміну не відрізнявся від цього показника в контролі. Тому можна вважати, що зниження вуглеводних компонентів тканини аорти виникає за рахунок протеогліканів. При цьому тканина «гладенької» ділянки аорти при АА1 порівняно з шорсткуватою» ділянкою містила більше колагену порівняно з АС і контролем. В стінці аорти при АС порівняно з контролем, показниками на «шорсткуватій» та «гладенькій» ділянках при АА1 вміст тирозину був підвищений. При СЛ вміст ОПР був підвищений порівняно з контрольною групою, а значення ТІР і ГА не відрізнялись від контрольних і збігалося зі значеннями цих показників на «гладенькій» ділянці, але відрізнялося від цих показників в тканині аорти хворих на АС. Визначення сумарних ГАГ та їх фракцій- гіалуронової кислоти, хондроїтинсульфатів, гепарансульфатів показало зниження хондроїтинсульфатів в стінці аорти при загрозі розриву АА порівняно з контролем. При цьому в сироватці крові хворих з АА1 (за даними літератури), збільшувалась кількість хондроїтинсульфатів з



перевагою в них хондроїтин-6-сульфату, джерелом якого ймовірно були протеоглікани стінки аорти.

З урахуванням цих даних був розроблений спосіб прогнозування розриву аневризми аорти на підставі визначення співвідношення сумарних ГАГ і хондроїтин-6-сульфату, що дозволило уточнити показання до загрози розриву аорти [17 ].

Кількісні зміни біохімічних компонентів у «шорсткуватій» ділянці аорти корелювали з результатами морфологічних досліджень про дегенеративні порушення в стінці аорти при АА1 від слабкої фрагментації еластичних волокон до великих ділянок розриву і розщеплення мембран, фіброзно-м'язових елементів, атрофією гладком'язових клітин.

Зниження вмісту оксипроліну, тирозину, хондроїтинсульфатів і підвищення рівня гепарансульфату можуть слугувати показниками стану тканин аорти в процесі загрози її розриву. При цьому визначені порушення викликають компенсаторні зміни складу сполучної тканини на «гладенкій» ділянці. Підвищення рівня оксипроліну порівняно з контролем можна розглядати як прояв адаптивної реакції «гладенької» ділянки аорти на загрозу розриву.

Слід зазначити, що при захворюваннях, близьких за своїм походженням, - АС, АА1, СЛ,- в сполучній тканині проявляються різні зміни. При СЛ вони нагадують зміни на «гладенькій» ділянці аорти при АА1. При АС виявляється найбільше зниження рівня оксипроліну на тлі високого вмісту тирозину, при тому що рівень гексозамінів не відрізняється цього показника на «шорсткуватій» ділянці аорти при АА1. Рівень хондроїтинсульфатів у складі сумарних ГАГ при АС найбільш високий порівняно з хворими на АА1.

Таким чином, кожне з даних захворювань володіє різним характером змін складу сполучної тканини аорти. Це необхідно враховувати при їх діагностиці і лікуванні.

Ефективним у визначенні погрози розриву АА виявилось вивчення деяких біохімічних показників запалення та системи ПОЛ і АОС. Були визначені концентрації сіалових кислот, церулоплазміну, гексоз, фібриногену, загального



білка, вмісту продуктів ПОЛ, цитокінів- ІЛ-РА, ІЛ-4,ІЛ-6, ФНП-альфа, вмісту серомукоїдів, глікопротеїнів, молекул середньої маси (СМ), середньомолекулярних пептидів (СМП), сумарної антиоксидантної активності (АОА), а також ШОЕ [15,16 ].

Було виявлено підвищене значення ШОЕ в усіх клінічних групах хворих з найбільшим значенням у хворих з аневризмою аорти з погрозою розриву (АА1). Зі збільшенням погрози розриву АА в організмі хворого підсилюється вже існуючий запальний процес не тільки за даними ШОЕ, а й за даними вмісту фібриногену, сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів, від контрольного значення при АС, АА, АА1,АА2,СЛ.

Використання зазначених вище параметрів дозволило розробити спосіб діагностики можливості розриву АА [17 ].

Дослідження вмісту цитокінів показало, що вміст прозапального ІЛ-6 збільшувався при АС, СЛ, АА1 й був найбільшим при АА1 у порівнянні з контролем. Його зміни за спрямованістю збігалися зі змінами ШОЕ та інших показників запалення, що дозволяє розглядати його як критерій розриву АА. Такий же висновок стосується й ІЛ-4.

Визначення концентрації СМП свідчить про підвищення її при АА1 та в інших клінічних групах майже в 3 рази [18 ].

Визначення рівня продуктів ПОЛ у сироватці крові хворих показало відсутність змін концентрації МДА між окремими групами й підвищення концентрації ДК у хворих з АА1 і СЛ у порівнянні з АС та контролем на тлі підвищення активності АОС при АА1. Це можна розглядати як компенсаторне напруження системи антиоксидантного захисту в умовах загрози розриву аорти і найбільш вираженої запальної реакції. При цьому частина перекисів нейтралізується за допомогою АОС у тканині аорти, а частина- активує запалення, деструкцію ЕЦМ сполучної тканини аорти. З цим припущенням узгоджується підвищення вмісту СМП в сироватці крові при АА1. Отримані результати показали підвищення інтенсивності процесів запалення зі збільшенням загрози розриву АА. Це дозволяє припустити важливу роль цього





процесу в механізмі розриву і використовувати з діагностичною метою [13, 19 ].

Вивчення біохімічних характеристик функціонального стану клітин крові, що беруть участь у розвитку запалення дозволило сформувати більш поглиблене розуміння механізмів розвитку даного процесу. Досліджувався вміст дієних кон'югатів (ДК), малонового альдегіду (МДА) і шифових основ (ШО) у нейтрофілах, лімфоцитах й еритроцитах, виділених із крові хворих з АА1, АС і СЛ [19 ].

Розрахування коефіцієнта кореляції між накопиченням зазначених видів перекисів в різних типах клітин і сироватці крові дозволило зробити висновок про те, що лімфоцити, еритроцити й нейтрофіли характеризуються різним внеском в механізм розриву АА1 і при близьких за походженням патологіях серцево-судинної системи – різним функціональним станом. Так, наприклад, при АА1 найбільш тісний позитивний кореляційний зв'язок було виявлено між накопиченням ДК в сироватці крові і лімфоцитах. Щодо нейтрофілів і еритроцитів – був встановлений тісний негативний зв'язок. Вочевидь, при АА1 головним джерелом підвищення вмісту ДК у сироватці крові є лімфоцити. При визначенні вмісту МДА при АА1 в еритроцитах виявлено його тісний негативний зв'язок з рівнем цього показника в сироватці крові. Вочевидь, накопичення всіх перекисів- ДК, МДА, ШО в еритроцитах активує АОС у сироватці, про що свідчить її підвищення. При цьому при АС було виявлено єдиний істотний позитивний зв'язок- між рівнем МДА в сироватці крові і еритроцитах, при СЛ- між рівнем досліджуваних показників у всіх клітинах і сироваткою крові. Наприклад, між накопиченням ДК і МДА в нейтрофілах і сироватці крові, між накопиченням МДА і ШО в клітинах і АОА в сироватці крові. Тому можна припустити, що основним джерелом перекисів ДК, МДА, ШО при АА1 є нейтрофіли і еритроцити, при АС- еритроцити (МДА), при СЛ- всі типи досліджуваних клітин [19 ].

Аналіз кореляційних зв'язків між змінами деяких біохімічних показників крові і сполучної тканини аорти у хворих на АА1, АС, СЛ показав, що найбільш значущим при АА1 зв'язком виявився взаємозв'язок між зміною вмісту





хондроїтинсульфатів і ГІК, що в 1,7 разів сильніше, ніж при АС й у 7 разів сильніше, ніж при СЛ.

При загрозі розриву аорти АА1 було виявлено значущу негативну кореляцію ( $r=-0,58$ ) між вмістом двох типів сульфатованих ГАГ-хондроїтинсульфату та гепарансульфату (тобто, чим менше хондроїтинсульфату, тим більше гепарансульфату- ГАГ базальних мембран). Виявлено значущу негативну кореляцію між накопиченням тирозину і гепарансульфату ( $r=-0,63$ ), що дозволяє зробити висновок про те, що втрата аортою гепарансульфату компенсується накопиченням неколагенових білків, що може призводити до зниження механічної міцності стінки аорти. При АА1 була виявлена негативна кореляція між накопиченням ГІК та ГА ( $r=-0,52$ ), ОПР та ГА, яка виявилася значно слабшою, ніж при АС ( $r=-0,77$ ;  $r=-0,66$ ). Ці біохімічні зміни, вочевидь, мають відношення до зменшення механічних властивостей аорти перед розривом.

Були також проаналізовані коефіцієнти кореляції між обраними показниками запалення в сироватці крові і вмісту показників сполучної тканини аорти. При АА1 спостерігали значущий негативний зв'язок між ШОЕ й вмістом гепарансульфату в аорті, між вмістом гепарансульфату та рівнем серомукоїдів і гексозамінів. Виявлено значущу негативну кореляцію між рівнем ГІК в тканині та сіалових кислот у сироватці крові ( $r=-0,77$ ), вмістом ГІК й глікопротеїнів, тирозину і глікопротеїнів, тирозину й загального білка ( $r=-0,83$ ). При АС і СЛ ці закономірності не виявлені.

Таким чином, зміни біохімічних компонентів сполучної тканини аорти при АА1, що характеризують зниження її механічної міцності, корелюють із показниками запалення в сироватці крові і доводить інтенсифікацію запальної реакції в тканині аорти при підвищенні загрози розриву. Це дозволяє використовувати показники запалення в прогнозування розриву АА [18 ].

У хворих з АА1 було встановлено значущу негативну кореляцію між рівнем ДК у сироватці крові й хондроїтинсульфата у тканині аорти ( $r=-0,999$ ), рівнем МДА в сироватці крові і співвідношенням ГІК/хондроїтинсульфат у тканині



аорти при АА1 ( $r=-0,91$ ), а також сумарними ГАГ у сироватці крові, що узгоджується з даними літератури [20-23] про вихід у кров хондроїтин-6-сульфата при АА1 з аорти і про зміни в тканині аорти різних видів ГАГ. Оскільки накопичення в сироватці крові продуктів ПОЛ стимулює компенсаторне підвищення в ній АОА, між зниженням, між зниженням вмісту хондроїтинсульфатів в тканині аорти і підвищенням АОА в крові існує значуща негативна кореляція. При цьому при АС значущі кореляційні зв'язки виникають між зміною рівнів продуктів ПОЛ в сироватці крові і іншими, ніж при АА1 показниками сполучної тканини аорти- між МДА і гепарансульфатом ( $r=-0,97$ ), МДА і співвідношенням сумарні ГАГ/хондроїтинсульфати ( $r=-0,98$ ), МДА й сумарні ГАГ/гепарансульфат ( $r=-0,99$ ). Таким чином, найбільш деструктивні зміни сполучної тканини судин відбуваються при АА1 і СЛ, а із трьох видів досліджуваних клітин найбільш істотний внесок у ці зміни вносять нейтрофіли й еритроцити.

Таким чином, лабораторними критеріями загрози розриву аневризми аорти є: вміст сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів, хондроїтин-6-сульфату, загального білка, інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-6, дієнових кон'югатів, середньомолекулярних пептидів, та антиоксидантної системи у сироватці, швидкість осідання еритроцитів в крові, а також малонового діальдегіду, дієнових кон'югатів і шифових основ у клітинах крові.

Збільшення у порівнянні з контрольними значеннями ШОЕ до 520-660%, сіалових кислот до 146-252%, гексоз до 140-150%, глікопротеїнів до 164-186%, фібриногену до 130-150%, хондроїтин-6-сульфату до 152-169% дозволяє діагностувати можливість розриву аневризми аорти [18].



## **7.2. Пошук біохімічних критеріїв загрози розриву АА в галузі вивчення компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах хворих та процесів фібринолізу**

Розвиток аневризми аорти супроводжується не тільки змінами стану сполучної тканини стінки судини але й змінами агрегатного стану крові [21]. До складу екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) сполучної тканини входять волокнисті і неволокнисті компоненти (колагенові, еластинові, ретикулинові, протеоглікани, глікопротеїни, мінеральні речовини та інш.) і клітинні елементи (фібробласти, макрофаги, тучні клітини). Дегенеративні порушення середнього шару аорти є морфологічною основою для розвитку аневризми аорти. Це супроводжується втратою еластинових пластин із порушенням зв'язків між ними і зменшенням кількості проникаючих гладком'язових волокон. При цьому утворюються порожнечі, які заміщуються глікозаміногліканами, до складу яких входять хондроїтинсульфати, що і призводить до втрати еластики аорти [22]. Ушкодження колагену і еластину сприяє накопиченню в стінці аорти холестерину та його ефірів, впливає на процеси гемостазу, зокрема на фібринолітичну систему, яка разом з фібронектином (Фн) бере участь у забезпеченні неспецифічної резистентності організму, у запальних, репаративних процесах. Їхні коливання призводять до ускладнення основного захворювання.

Захворювання судин дуже часто поєднуються з підвищеною здатністю крові до згортання, чому сприяють гіперактивація тромбоцитів, ураження судинної стінки, зменшення протизгортальної активності- антитромбінової і фібринолітичної. За даними літератури, при АС, ГІМ, периферичному тромбозі спостерігають зниження фібринолітичної активності. Але низька фонові фібринолітична активність може чергуватися з підвищенням активності фібринолізу ( у перші години ГІМ при викиді адреналіну внаслідок стресу) [21,22] .

Багато робіт обмежуються характеристикою одного компонента



багатокомпонентної системи, що призводить до протиріч, що виникають при оцінці стану фібринолізу і взагалі по гемостазу при аневризмі аорти.

Дослідження вмісту оксипроліну, уронових кислот у сечі, сумарних ГАГ та їх фракцій, сумарних хондроїтинсульфатів й глікопротеїнів у сироватці крові, показників фібринолітичної системи (ФС)-часу лізісу еуглобулінів (ЧЛЕ), коефіцієнту лізісу (Кл), концентрації фібриногену (Фг), продуктів деградації фібрину/фібриногену (ПДФ-Фг), вмісту розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК) та Фн у хворих при АА, АС і СЛ виявилось плідним для розробки діагностичного комплексу прогнозування розриву АА [25].

Було встановлено, що в сечі хворих з АА та АС вміст оксипроліну та уронових кислот не відрізнявся від норми. При цьому у хворих на СЛ вміст оксипроліну в сечі був підвищеним, а концентрація уронових кислот зниженою [23,24].

Спрямованість змін фракцій ГАГ порівняно з нормою в трьох клінічних групах була однаковою- підвищення I фракції, в якій переважають хондроїтин-6-сульфати, зниження рівня II фракції, що вміщує хондроїтин-4-сульфат, дерматан-сульфат, зменшення III фракції, що містить гепарин, гепаран-сульфат, кератан-сульфат. Найбільше підвищення I фракції спостерігалось при АА. Вміст глікопротеїнів у сироватці крові був підвищений в усіх групах [24].

Співвідношення ГАГ сумарні/хондроїтинсульфати сумарні виявилось показником, що дозволяє точніше характеризувати три клінічних групи. Його значення ( $71 \pm 6$ ) при АА займає проміжне положення між значеннями при АС ( $52 \pm 5$ ) і СЛ ( $98 \pm 9$ ). При цьому контрольне значення складає  $121 \pm 6$  [25, 26].

Підвищений вміст оксипроліну в сечі при СЛ можна розглядати як ознаку інтенсивного руйнування колагену III типу, найбільш характерного для судинної тканини, а також колагенів інших типів інших тканин, які беруть участь у патологічному процесі, внаслідок ішемії та значного некрозу тканини нижніх кінцівок. Знижений рівень уронових кислот в сечі при СЛ можливо пояснити зростанням вмісту дерматан- та гепаран-сульфатів в стінці аорти, що має місце при АС, або компенсаторним накопиченням глюкуронової кислоти в печінці для



кон'югації з гормонами або виведення продуктів катаболізму білків з некротичних вогнищ.

Оскільки колаген III типу, характерний для аорти, не є переважним в організмі людини в цілому, руйнування його істотно не впливає на рівень екскреції загального оксипроліну. Цим можна пояснити відсутність підвищеної екскреції оксипроліну із сечею при АА. Можливо, відбувається порушення синтезу колагену аорти на стадії гідроксилювання пролінових і лізінових залишків. В разі неповного гідроксилювання пептидних ланцюгів утворюються менш міцні колагенові волокна.

Рівень загальних уронових кислот у сечі хворих при АА відповідає нормі. А зміни відбуваються у фракційному складі сульфатованих ГАГ- на тлі підвищення вмісту I фракції відбувається зниження рівня II і III фракцій.

Було встановлено, що порушується перерозподіл I, II та III фракцій ГАГ в сироватці крові між трьома клінічними групами. Наприклад, співвідношення вмісту I фракції до вмісту II є найбільшим при СЛ і складає 3,06 ( контрольне значення 1,5). Це доводить посилений вихід із сполучної тканини аорти ГАГ, що входять до складу I фракції- хондроїтин-6-сульфатів і накопичення в тканинах компонентів фракції II- дерматан- і хондроїтин-4-сульфатів. При АА і АС коефіцієнти складають 1,82 і 1,65 [17,22].

Співвідношення суми вмісту I і II фракцій ГАГ до вмісту III фракції (I + II/ III) є найбільшим при АА і складає 8,6 ( в контролі- 3,47). Це можна пояснити тим, що в сумі ГАГ сироватки крові зменшується частка гепаран-сульфатів та гепарину і збільшується вміст фракції, яка містить хондроїтин-6-сульфат. Це відбувається за рахунок зменшення останньої фракції у тканинах аорти й робить її менш міцною, схильною до розриву. До того ж, в тканинах аорти накопичуються компоненти фракції III – гепарину та гепаран-сульфату, що характерно для АС-змін стінки аорти. Значення цього коефіцієнта при АС і СЛ складає 7,25 та 7,95, відповідно. Ці дані узгоджуються з дослідженнями Theocharis A.D., Tsolakis I. et al. [20]. Структурні зміни, виявлені ціми авторами в складі ГАГ, були обумовлені зниженням хондроїтин-6-сульфату. Розвиток АА,



пов'язаний із структурними змінами в складі ГАГ, супроводжується деструкцією стінки абдомінальної аорти. Ці дані узгоджуються з результатами гістологічних досліджень, що підтверджують припущення про те, що джерелом компонентів сполучної тканини в крові і сечі у хворих при АА є саме аорта.

Розглядання процесів гемостазу в сироватці крові в усіх трьох клінічних групах показало тенденцію до підвищення фібриногену. Подовження ЧЛЕ в крові пацієнтів обраних клінічних груп в порівнянні з контролем свідчило про зниження в них загальної фібринолітичної активності. Коефіцієнт лізісу (Кл)-співвідношення Фг/ЧЛЕ при АА не відрізнявся від контрольного, а при АС та СЛ був нижчим .

В усіх групах хворих було виявлено підвищений рівень ПДФ-Фг. Вміст РФМК при АА не відрізнявся від контрольного значення, як і при СЛ, а при АС- був знижений. Було відзначено підвищення вмісту фібронектину при АА і АС, в той час як активність плазміногену не відрізнялась від контролю в усіх трьох групах [21,24].

Ріст вмісту Фг при АА ймовірно пояснюється деструкцією тканин. До того ж, підвищення вмісту Фг як субстрату лізісу є однією з причин подовження ЧЛЕ. Крім того, ЧЛЕ залежить від активаторів Пг, а Кл при АА не відрізняється від контролю. Це дозволяє припустити, що активність активаторів плазміногену в крові хворих цієї клінічної групи відповідає нормі. Зниження Кл при СЛ і АС підтверджує зниження активності активаторів плазміногену в цих групах. Збільшення вмісту ПДФ у крові хворих з АА при пригніченні ФС може свідчити про дію інших протеолітичних ферментів (можна припустити, матриксних металопротеїназ), що активуються при запаленні. Це може сприяти підвищенню кількості ПДФ. АА може бути пов'язана з протеолізом екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ). Розширення стінки АА при протеолізі викликає гемодинамічний стрес напруги.

Вміст ПДФ-Фг має найбільше значення при СЛ, що може бути викликано зниженням швидкості їх видалення із судинного русла клітинами ретикуло-ендотеліальної системи за допомогою опсонинів, в тому числі фібронектину. В





результаті руйнування сполучної тканини аорти виявляється максимальне підвищення вмісту Фн при АА у зв'язку з його інтенсивним надходженням у кровотік. Поєднане з максимальним підвищенням вмісту Фг і Фн зниження активності ФС на тлі зниження фракцій ГАГ, що містять гепарин у крові хворих з АА, збільшує схильність до тромбоутворення та в решті решт може призвести до розриву АА.

Було встановлено, що існує тісний взаємозв'язок стану ЕЦМ сполучної тканини і активності фібринолітичної системи. Це підтверджується математичними розрахунками, високим ступенем кореляції між вмістом у сироватці крові хондроїтин-6-сульфату і ПДФ, Фг і ІІІ фракції ГАГ, коефіцієнтом сумарні ГАГ/ сумарні хондроїтинсульфати і РФМК, сумарні ГАГ і РФМК.

Встановлені рівні біохімічних показників (оксипроліну та уронових кислот у сечі; сумарних ГАГ та їх фракцій, сумарних хондроїтинсульфатів, глікопротеїнів, фібриногену, фібрoneктину, ПДФ, РФМК, ЧЛЕ і Кл у крові) можна вважати допоміжними критеріями при прогнозуванні розриву АА [25,26].

Узагальнення даних по вивченню рівня компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах обстежуваних хворих дозволяє зробити висновок про те, що виявлені в трьох клінічних групах (СЛ, АС, АА) зміни характеризуються однаковою спрямованістю та різною інтенсивністю. Диференціювати клінічні групи дозволяє співвідношення сумарні ГАГ/сумарні хондроїтинсульфати, а також суми вмісту І і ІІ фракцій ГАГ до вмісту ІІІ фракції (І + ІІ/ ІІІ). Дослідження показали, що розвиток АА пов'язаний із значними змінами в структурі ГАГ, що обумовлює деструкцію абдомінальної аорти при АА й подальшу функціональну неадекватність тканини. Це збігається з даними літератури і результатами гістологічних досліджень [18,26].

Дослідження фібринолізу призвело до висновку про зниження активності фібринолітичної системи в крові хворих з АА, що в поєднанні з підвищенням вмісту Фг і Фн підвищує схильність до тромбоутворення і в решті решт може призвести до розриву АА. Математичні розрахунки підтвердили істотний кореляційний зв'язок стану ЕЦМ сполучної тканини і активності



фібринолітичної системи.

Таким чином, використання компонентів сполучної тканини в біологічних рідинах в сполученні з показниками запалення, продуктів ПОЛ, прозапальних цитокінів, компонентів системи фібринолізу в розробці діагностичного комплексу погрози розриву анеаризми аорти є найяскравішим прикладом ролі біохімії в розв'язанні медично-біологічних проблем, демонструє практичне значення біохімічних досліджень.

### **7.3. Пошук біохімічних критеріїв передопераційної (неoad'ювантної) поліхіміотерапії -НПХТ у хворих на рак яєчників III-IV стадій в сполученні з клінічними, морфологічними і УЗД- характеристиками**

Ще одна медично-біологічна проблема, в вирішенні якої значну роль відіграє біохімія,- це проблема підвищення ефективності лікування раку яєчників (РЯ) III-IV стадій.

В Україні захворюваність на РЯ посідає 3-тє місце серед онкологічних пухлин геніталій після раку тіла і шийки матки та 5-те місце серед причин смертності всіх злоякісних пухлин у жінок [27 ].

Одним із варіантів комбінованого лікування РЯ є варіант з операцією на першому етапі з наступною поліхіміотерапією (ОП+ПХТ).

Але ж, як відомо, до 80% хворих на рак яєчників надходить у клініку для первинного лікування з III-IV стадіями захворювання. Третина цих хворих має місцевопоширений процес, що не дозволяє на першому етапі лікування виконати циторедуктивну операцію. Ці хворі на першому етапі лікування отримують неoad'ювантну поліхіміотерапію (НПХТ), застосування якої призводить до зменшення пухлинного конгломерату та збільшення рухливості пухлини, зникнення асцити, гальмування росту метастазів [28 ]. Це відкриває можливість для проведення циторедуктивної операції- варіант комбінованого лікування НПХТ+ОП.



Для знищення чутливих пухлинних клонів необхідно 6 курсів хіміотерапії (2-3 НПХТ). При цьому актуальним підходом до лікування є перехід від стандартних методів лікування до індивідуальних програм [27].

У зв'язку зі значенням сполучної тканини в реакціях організму на хіміотерапію пухлин, діагностичну роль ГАГ [29], перспективним є вивчення компонентів сполучної тканини як критеріїв ефективності НПХТ хворих на РЯ.

Кількісні критерії оцінки ефективності НПХТ у хворих на РЯ III-IV стадій дотепер було вивчено недостатньо. Оцінка ефективності залежала головним чином від кваліфікації лікаря.

Біохімічні дослідження показників сполучної тканини в крові хворих на РЯ III-IV стадій показали, що розвиток злоякісного процесу характеризується підвищенням вмісту сумарних ГАГ та їх фракцій- I (F1 – містить хондроїтин-6-сульфат), II (F2- містить хондроїтин-4-сульфат і дерматан-сульфат), III (F3- містить гепарин, гепаран-сульфат, кератан-сульфат) фракцій ГАГ у сироватці крові порівняно з нормою [31].

Вміст сумарних ГАГ, I і II фракцій, сумарних хондроїтинсульфатів у сироватці крові хворих на РЯ був вищий, ніж у хворих з доброякісними пухлинами яєчників (ДПЯ). Як відомо, злоякісна пухлина характеризується здатністю до інвазії й метастазування (на відміну від ДПЯ), які супроводжуються підвищенням кількості сполучнотканинних структур. Тому істотне підвищення концентрації сумарних ГАГ і хондроїтинсульфатів в ході розвитку пухлини можна вважати ознакою злоякісності.

Розглядаючи вміст хондроїтинсульфатів у сироватці крові, було відмічено підвищення цього показника як у хворих на РЯ III-IV стадій до лікування, так і у хворих з ДПЯ порівняно з нормою. Застосування 1 курсу НПХТ призводить до істотного зниження вмісту цих речовин порівнено з їх сумарним вмістом у хворих на РЯ III-IV стадій до лікування. Після 2 курсу НПХТ вміст хондроїтинсульфатів знижувався порівняно з попереднім впливом, та залишався на тому ж рівні після застосування 3-4, 5-6 курсів НПХТ. При цьому ці значення були вищими порівняно з нормою [32 ].



Вміст I фракції ГАГ у хворих на РЯ до лікування був вищий, ніж у хворих з ДПЯ. Після 1 курсу НПХТ цей показник знизився до норми і залишався на тому ж рівні після проведення 2,3,4 і 5-6 курсів НПХТ. Вміст II фракції ГАГ у хворих на РЯ до лікування був вірогідно вищий, ніж у хворих з ДПЯ, і вищий за норму. Після 1 курсу НПХТ цей показник знизився до рівня при РЯ до лікування. Після впливу 2,3,4,5-6 курсів НПХТ вірогідних змін у вмісті II фракції в сироватці крові хворих не було виявлено- цей показник був вищий за норму і нижчий, ніж при РЯ. Значення III фракції ГАГ в сироватці крові було підвищено в сироватці крові у хворих з ДПЯ, РЯ до лікування і при застосуванні 1,2 і 4 курсів НПХТ. Під впливом 5-6 курсів НПХТ відбулося зниження III фракції ГАГ у хворих на РЯ до норми, яке було нижче, ніж рівень цього показника у хворих з ДПЯ та з РЯ до лікування [31,32 ].

Згідно з даними літератури, зниження вмісту сумарних ГАГ і деяких фракцій до більш низьких значень, ніж при РЯ до лікування, а в деяких випадках до норми, можна пояснити відновленням під впливом НПХТ тканинних бар'єрів та стінок судин, зруйнованих при інвазії пухлинних клітин у ході розвитку ракового процесу [30]. Тому зміни значень співвідношення сумарних ГАГ та їх фракцій до норми :  $K1=GAГ/F1$ ,  $K2= GAГ/F2$ ,  $K3= GAГ/F3$ ,  $K4=F2+F3/F1$  можна розглядати як результат гальмування інвазії РЯ [33,34].

Слід зазначити, що результати біохімічних досліджень ГАГ та їх фракцій узгоджувалися з даними УЗД в динаміці проведення НПХТ та з результатами клінічних спостережень і засвідчує позитивний клінічний ефект [35,36].

Таким чином, зміни ГАГ та їх фракцій в сироватці крові хворих на РЯ можна запропанувати як додаткові критерії ефективності НПХТ в комплексі з УЗД-характеристиками (розміри пухлини і метастазів різної локалізації, пухлинна інфільтрація задньої дугласової кишені, метастатичні зміни сальника, наявність або відсутність метастатичної рідини). Структура пухлини до лікування була відзначена як пухлинний конгломерат неправильної форми, неоднорідної структури. Зі збільшенням кількості курсів НПХТ від 1-2 до 3-4 і 5-6 розміри конгломерату зменшувалися відповідно до 10-15%, 20-30% до значень менш 50%



від первинних. Структура пухлин ставала більш гетерогенною за рахунок ділянок підвищеної ехогенності, контур більш чітким і горбистим. Якщо до лікування виявлялася асцитична рідина (1-10 л) і метастатичний плеврит, то під дією НПХТ вони не визначалися вже після 1-2 курсів [30, 35, 36].

Ультразвукова картина в процесі проведення НПХТ відбиває зміни клінічної картини, а вказані ультразвукові характеристики пухлинного процесу у хворих на РЯ розповсюджених форм в ході спостереження за впливом різної кількості курсів НПХТ можна розглядати як додатковий кількісний критерій для ухвалення рішення про подальшу програму лікування, можливість проведення циторедуктивної операції в конкретному випадку на даному етапі лікування. В діагностичний комплекс оцінки ефективності НПХТ у хворих на РЯ III-IV стадій разом з біохімічними критеріями доцільно включити кількісні ультразвукові характеристики [35,36].

Визначення сумарних ГАГ та їх фракцій в тканинах пухлин під впливом різної кількості курсів НПХТ показало незначний діапазон змін цих показників. Порівняння зазначених змін в тканинах пухлин з показниками в сироватці крові показало, що зниження вмісту фракції хондроїтинсульфатів і дерматансульфатів у тканині пухлин після 1 і 3-4 курсів НПХТ не супроводжувалося підвищенням цих компонентів в сироватці крові хворих на РЯ після 1,3,4 курсів НПХТ в порівнянні зі значеннями при РЯ до лікування. При цьому зміни ГАГ в сироватці крові, які свідчать про позитивну дію НПХТ, можна пояснити як проявлення гальмування неоангіогенезу й інвазії [32, 34 ].

В результаті дії НПХТ на ракову пухлину яєчника, в ній підвищується вміст колагенових білків (за рівнем оксипроліну) і знижується рівень неколагенових білків (за рівнем тирозину). Порівняння досліджуваних показників при різній кількості курсів НПХТ показало, що початковий рівень оксипроліну в пухлині у хворих на РЯ був нижчий, ніж в пухлині після дії НПХТ. Ця відмінність стає вірогідно значимою після 3-4 курсів НПХТ і збільшується після 5-6 курсів НПХТ. Вміст тирозину при цьому знижувався після 3-4 і 5-6 курсів НПХТ, ніж при РЯ до лікування. Вміст оксипроліну і тирозину в ДПЯ був нижчим, ніж при



РЯ. Визначення цих метаболітів в тканині пухлини, отриманої після циторедуктивної операції, показало, що в процесі збільшення курсів НПХТ у пухлині посилюється розвиток строми (збільшення вмісту оксипроліну більше 150% від рівня, характерного для ДПЯ), що є ознакою прогнозу сприятливого перебігу захворювання [28].

Визначення вмісту СА125 у хворих на РЯ III-IV стадій при серозних аденокарциномах підтвердили зниження цього метаболіту від вихідного значення при РЯ до лікування до 36% після 1 курсу НПХТ, до 27% після 2 курсу НПХТ, до 9,6%- після 3 курсів, 5,8%- після 4 курсів і 3,6%- після 5-6 курсів НПХТ, при прогнозі сприятливого перебігу [37].

Для підтвердження діагностичної значимості ГАГ та їх фракцій щодо критеріїв ефективності НПХТ при РЯ розповсюджених форм у сироватці крові хворих на РЯ III-IV стадій були розраховані коефіцієнти кореляції між зміною вмісту СА125, ГАГ та їх фракцій. Було виявлено, що зниження сумарних ГАГ від рівня при РЯ до лікування до значення після дії 5-6 курсів НПХТ, а також II і III фракцій знаходиться в тісному взаємозв'язку зі зниженням СА125. Найтісніші кореляційні зв'язки між СА125, ГАГ та їх фракціями встановлені при РЯ III-IV стадій до лікування, після 3 курсів НПХТ і 5-6 курсів. Отримані результати відкривають можливість використання вмісту ГАГ та їх фракцій у сироватці крові, поряд із СА125, для контролю за ефективністю НПХТ при лікуванні хворих на РЯ III-IV стадій [31, 37].

З біохімічними та ультразвуковими критеріями оцінки ефективності НПХТ узгоджуються морфологічні зміни, що були виявлені при аналізі пухлин у хворих на РЯ III-IV стадій, отриманих після операції, якій передувала НПХТ. Ці дані підтвердили, що у хворих на РЯ, неоперабельних на першому етапі комбінованого лікування, проведення 3-4 та 5-6 курсів НПХТ володіє більшим терапевтичним ефектом, ніж застосування 1-2 курсів. З усіх вивчених типів пухлин яєчників найбільш чутливими до проведення різної кількості курсів НПХТ виявилися серозні епітеліальні пухлини з низьким і частково помірним їх диференціюванням. В них спостерігали появу розширених осередків некрозу з





наявністю ядерного детриту й апоптозу пухлинних клітин на різних етапах загибелі. Круглоклітинну інфільтрацію між фрагментами пухлини можна розглядати як позитивний терапевтичний ефект. Під дією хіміотерапевтичних препаратів посилювався апоптоз. При збільшенні кількості курсів НПХТ в тканині пухлин з'являються апоптичні структури у вигляді «шовковичної ягоди» з порожніми ядрами, що мають тільки каріолему [38].

Ступінь проявлення лікувального патоморфозу підвищується при дослідженні серозного раку яєчників зі збільшенням кількості курсів НПХТ і залежить від чутливості пухлини.

Ще одним показником ефективності НПХТ є маркер проліферації клітин-Кі-67. Його визначення проведено в серозних аденокарциномах як найбільш поширених пухлин яєчників. Оцінювали проліферативну активність як відсоток Кі-67 позитивних клітин від загальної кількості пухлинних клітин. Враховували високу (>40%) і помірну експресію Кі-67. Низька експресія - <40%. Середня проліферативна активність серозного раку яєчників без НПХТ дорівнювала 40,3%, що було вище в 3,8 рази, ніж після проведення НПХТ. Проліферативна активність в низькодиференційованих пухлинах була в 3,2 рази вище, ніж в високодиференційованих.

Дані експресії Кі-67 у хворих на РЯ, що піддавалися дії НПХТ, дозволяють зробити висновок про чутливість пухлини до лікування та оцінювати ефективність хіміотерапії. Цей маркер може бути включений у комплекс показників ефективності НПХТ в післяопераційному періоді [37,38].

Частота виникнення ремісії в контрольній групі хворих на РЯ без оперативного втручання при оцінці ефективності лікування хворих на РЯ III-IV стадій залежно від кількості проведених курсів НПХТ становила 20% від вихідного. Після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ із наступною операцією частота виникнення ремісії була вище і становила відповідно 70,6%, 71,4%, 65%. У групі хворих з операцією на першому етапі частота виникнення ремісії складала 72,7% , що вірогідно не відрізнялося від результатів у групах після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ . Тривалість безрецидивного періоду в контрольній групі хворих без



оперативного втручання була нижча, ніж у хворих, яким на першому етапі лікування проводилася НПХТ (1-2, 3-4, 5-6). Результати тривалості безрецидивного періоду після НПХТ не відрізнялися від таких у групі хворих з оперативним втручанням на першому етапі лікування. Встановлено, що виживаність хворих через 1 рік у контрольній групі без оперативного втручання становила 20% і була нижча, ніж у групах хворих після НПХТ. А результати виживаності хворих на РЯ після НПХТ не відрізнялися від таких в групі хворих з операцією на першому етапі лікування. Виживаність хворих через 2 роки в контрольній групі без операції була нульовою, а в групах хворих після 1-2, 3-4, 5-6 курсів НПХТ була вище і становила відповідно 44,1%, 46,4%, 35% і не відрізнялася від результатів у групі з операцією на першому етапі лікування. 3-річна виживаність у групі хворих з різною кількістю курсів НПХТ (1-2, 3-4, 5-6) становила відповідно 29,4%, 28,6%, 20% і вірогідно не відрізнялася від результату у групі з операцією на першому етапі [39].

Таким чином, ефективність лікування хворих на РЯ III-IV стадій із застосуванням різної кількості курсів (1-2, 3-4, 5-6) НПХТ підвищувалася від рівня показників у групі без оперативного втручання до рівня показників ефективності лікування при варіанті операція+поліхіміотерапія (ОП+ПХТ).

Узагальнюючи сказане про проблему оцінки ефективності лікування РЯ III-IV стадій, діагностичний комплекс оцінки ефективності, в якому біохімічні дослідження відіграють істотну роль, можна поділити на предопераційний етап лікування й післяопераційний етап.

На предопераційному етапі використовуються клінічні, УЗД- й біохімічні характеристики.

До клінічних характеристик відносяться:

- Зменшення розміру та рухливість пухлинного конгломерату
- Зменшення розміру метастатичної пухлини у ректо-піхвовій перегородці

- Відсутність або зменшення об'єму асцити та специфічного плевриту

До УЗД-характеристик відносяться:



- Розміри пухлинного конгломерату зменшені до 60-20% від первинних розмірів

- Розмір метастатичної пухлини у ректо-піхвовій перегородці зменшений до 70-20% від первинних розмірів

- Розмір субкапсулярного метастазу у печінці зменшений на 40% та більше

- Відсутність асцити

До біохімічних характеристик відносяться:

- Сумарні ГАГ та сумарні хондроїтинсульфати зменшені до 75-70% від вихідного рівня

- I та III фракція ГАГ зменшені до норми

- II фракція ГАГ зменшена на 25-35% від вихідного рівня

- K1, K2, K3, K4 зменшені до норми

- СА125 зменшений до 9,6-3,6% від вихідного рівня

На післяопераційному етапі лікування використовуються:

- оцінка лікувального патоморфозу в пухлині

- визначення експресії Ki-67 в пухлині

- підвищення в пухлині вмісту оксипроліну > 150%, зниження тирозину < 120% від рівня ДПЯ

Алгоритм лікування хворих на рак яєчників III-IV стадій можна уявити таким чином:

Якщо клінічний огляд, КТ, УЗД, СА125, сумарні ГАГ та їх I, II, III фракції свідчать про нерухомий або малорухомий пухлинний конгломерат, що доходить до стінок тазу, асцит, специфічний плеврит- оперативне втручання на першому етапі лікування неможливе, треба використати НПХТ (1-2, 3-4, 5-6 курсів). Оперативне втручання на другому етапі лікування можливе, якщо організм хворої відповідає наступним кількісним критеріям ефективності НПХТ:

- Розміри пухлинного конгломерату зменшені до 60-20% до первинних розмірів.



- Розмір метастатичної пухлини у ректопіхвовій перегородці зменшений до 70-20% від первинних розмірів.
- Розмір субкапсулярного метастазу у печінці зменшений на 40% і більше.
- Відсутність асцити та специфічного плевриту.
- I та III фракції ГАГ зменшені до норми.
- II фракція ГАГ зменшена на 25-35% від вихідного рівня.
- СА125 зменшений до 9,6-3,6% від вихідного рівня.
- К1, К2, К3, К4 зменшені до норми

Комплекс додаткових діагностичних критеріїв для оцінки ефективності НПХТ та алгоритм лікування хворих на РЯ III-IV стадій відкриває шлях до індивідуальних програм лікування [40].

## **Висновки**

Таким чином, узагальнюючи викладене щодо ролі біохімії в вирішенні медично-біологічних проблем на прикладі таких проблем як діагностика погрози розриву аневризми аорти й оцінка ефективності неоад'ювантної поліхіміотерапії при комбінованому лікуванні раку яєчника III-IV стадій, можна зробити наступні висновки.

1. Результати біохімічних досліджень біологічних рідин і тканин в організмі людини є необхідною складовою діагностичних комплексів та алгоритмів лікування різних захворювань.

2. Серед біохімічних досліджень дуже корисним є вивчення компонентів сполучної тканини, оскільки вона реагує на будь-який вплив на організм, бере участь в патогенезі багатьох хвороб й відповіді на лікування.

3. Захворювання серцево-судинної системи людини, такі як аневризма аорти (АА), атеросклероз (АС), синдром Леріша (СЛ) супроводжуються порушеннями біохімічного складу тканини аорти, що корелює із змінами вмісту компонентів сполучної тканини- колагенових і неколагенових білків, глікопротеїнів, протеогліканів.

4. При аневризмі аорти із загрозою розриву тільки на «шорсткуватій»



ділянці стінки аорти накопичується гепарансульфат і знижується рівень хондроїтинсульфатів, що є прогностичним критерієм розриву стінки аорти.

5. Співвідношення компонентів сполучної тканини сумарні ГАГ/гепарин при АА, АС, СЛ характеризувалося зниженням, а співвідношення сумарні ГАГ/хондроїтинсульфат, гіалуронова кислота / хондроїтинсульфат – підвищенням. Ці зміни при АА із загрозою розриву були більш вираженими.

6. Посилення запальної реакції є критерієм розриву АА, про що свідчить максимальне порівняно з іншими групами значення ШОЕ на тлі підвищення вмісту сіалових кислот, гексоз, глікопротеїнів,, 4- та 6- інтерлейкінів.

7. Вміст продуктів ПОЛ- ДК, МДА, ШО корелює із загрозою розриву АА. Головним джерелом цих речовин при АА є нейтрофіли і еритроцити.

8. Між показниками стану сполучної тканини- оксипроліну, тирозину, гексозамінів, гексуранових кислот, сумарних ГАГ і їх фракцій у тканині аорти та показниками запалення, ПОЛ, АОС, вмістом 4- і 6-інтерлейкінів в сироватці крові існує тісний кореляційний зв'язок.

9. Лабораторними критеріями загрози розриву АА є: швидкість осідання еритроцитів- до 520-660%, вміст у сироватці крові сіалових кислот- до 146-252%, гексоз- до 140-150%, глікопротеїнів- до 164-186%, хондроїтин-6-сульфату- до 152-169%, підвищення інтерлейкіну-4 – в 11,9-15,3 рази, інтерлейкіну-6 – в 3,27-5,47 рази, СМП- в 1,1-1,3 рази, ДК- в 1,4-1,6 рази й АОС- в 1,4-1,6 рази, а також МДА, ДК і ШО – в 1,3-1,5 рази у клітинах крові.

10. Між показниками стану сполучної тканини (оксипроліну і уранових кислот у сечі, сумарних ГАГ сироватки крові та їх фракцій, сумарних хондроїтин-сульфатів, глікопротеїнів, фібронектину) і фібринолітичної системи (часу лізису еуглобулінової фракції-ЧЛЕ, концентрації фібриногену-Фг, коефіцієнта лізису- Кл, активності плазіногену- Пг, вмісту розчинних фібринмономерних комплексів -РФМК, продуктів деградації фібрину/фібриногену- ПДФ/Фг при АС, СЛ, АА існує взаємозв'язок, підтверджений за допомогою кореляційного аналізу.

11. При АА встановлено максимальне порівняно з контрольною групою



підвищення в сироватці крові вмісту хондроїтин-6-сульфату (I фракція), глікопротеїнів і фібрoneктину.

12. Співвідношення вмісту сумарні ГАГ/сумарні хондроїтин-сульфати, а також відношення вмісту I і II фракцій до вмісту III фракції дозволяють диференціювати клінічні групи. Значення цих коефіцієнтів при АА із загрозою розриву складає  $71 \pm 6$  і  $8,6 \pm 1,2$  відповідно (норма  $121 \pm 6$  і  $3,47 \pm 0,4$ ) і характеризує такий стан стінки аорти, коли вона має найменшу міцність і еластичність.

13. У хворих з АА в сироватці крові спостерігаються максимально підвищені, у порівнянні з контрольною групою, рівні Фг і Фн, а також вмісту ПДФ на фоні зниження фібринолітичної активності вмісту РФМК; активність Пг- в межах норми.

14. Визначення вмісту фібриногену, фібрoneктину, ПДФ/Фг, РФМК у крові, ЧЛЕ і Кл, а також уронових кислот в сечі, на фоні сумарних ГАГ в сироватці крові та їх фракцій, сумарних хондроїтин-сульфатів і глікопротеїнів можна вважати допоміжними критеріями можна вважати допоміжним критерієм для прогнозування розриву АА.

15. Кількісними біохімічними критеріями ефективності НПХТ при РЯ III-IV стадій (1-2, 3-4, 5-6 курсів), що дозволяють переходити від стандартних методів лікування до використання індивідуальних програм, поряд з клінічними і УЗД-характеристиками, є I та III фракції ГАГ зменшені до норми; II фракція ГАГ зменшена на 25-35% від вихідного рівня; СА125 зменшений до 9,6-3,6% від вихідного рівня; К1, К2, К3, К4 зменшені до норми.