

УДК: 616-006.31-07:616-005.1-08

## Скрининг показателей системы гемостаза как возможных первичных маркеров онкогенеза у пациентов с диспластическими невусами

Д.В. Прохоров

### Screening in the hemostatic system as a possible primary markers of carcinogenesis in patients with dysplastic nevi

D.V. Prokhorov

*ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С. И. Георгиевского», Симферополь<sup>1</sup>***Ключевые слова:** диспластический невус, онкогенез, гемостаз

**Д**испластический невус (ДН) – это приобретенный атипичный меланоцитарный невус, являющийся одним из предшественников меланомы кожи (МК). Обсуждение роли обычных и атипичных невусов как возможных предшественников (прекурсов) МК началось в 1978 г., когда W. H. Clark и D. E. Elder впервые описали синдром множественных пигментных невусов у 7 пациентов с семейной МК, назвав его «синдромом семейных атипичных множественных невусов меланомы – FAMMM синдром (familial atypical multiple mole melanoma syndrome)» [7].

Онкологическая заболеваемость достигла уровня, который ставит на повестку дня необходимость диспансеризации населения с целью выявления онкозаболеваний на ранних, по возможности доклинических, стадиях развития. Необходимость раннего выявления заболевания как залог эффективного лечения относится к классическим положениям медицины. Однако, обычно, клинические признаки проявляются на достаточно поздних стадиях развития нарушений сложного комплекса взаимообусловленных регуляторных процессов молекулярного и клеточного уровня, который, собственно, и составляет основу патологического процесса. Прогрессирование заболевания связано с истощением

адаптационных систем организма, резким ростом степени сложности лечения и существенным уменьшением эффективности последнего. В частности, онкологические заболевания I и II стадии (согласно международной TNM классификации) как правило подвергаются эффективной комплексной терапии, тогда как III и IV стадии требуют более сложного лечения с низкой эффективностью, отличаются высоким уровнем осложнений и частными рецидивами [2,3,5].

Как известно, разработка методов биохимической диагностики онкогенеза относится к давно и интенсивно исследуемым направлениям клинической биохимии. Вместе с тем следует подчеркнуть, что несмотря на огромное количество потенциальных маркеров некоего универсального показателя онкогенеза не существует. Вопросы раннего выявления заболевания сохраняют свою актуальность, и это на фоне сотен известных маркеров патологического процесса [6,8,10].

Очевидно, что основу комплекса тестов ранней диагностики должны составлять биохимические

<sup>1</sup>95006, Украина, Симферополь, Крым, бульв. Ленина 5/7, e-mail office@csmu.strace.net

Показатели системы гемостаза у пациентов с диспластическими невусами

Группы обследованных	АКАП (%)	АТ- III (%)	Pro-c(%)
ДН-1 степени, (n=31)	105,6±8,3	78,38±5,4	0,68±0,19
P	<0,01	<0,01	<0,01
ДН-2 степени, (n=18)	106,9±5,8	77,9±4,8	0,67±0,16
P	<0,01	<0,01	<0,01
ДН-3 степени, (n=13)	112,7±1,9	68,4±2,6	0,58±0,07
P	<0,01	<0,01	<0,01
Контрольная группа (n=30)	100,1±1,8	100,2±1,4	0,71±0,11

Примечание: P – показатель статистической достоверности, высчитанный между результатами ДН и контрольной группой

методы регистрации характерных для онкогенеза нарушений нормального течения молекулярных и клеточных процессов. Учитывая разнообразие проявлений онкозаболеваний, в основу обследования должно быть положено определение показателей систем, имеющих универсальный характер, имеющиеся в большинстве тканей и жидкостей организма и нарушение которых является неотъемлемым маркером онкологического процесса. С подобной точки зрения актуальным становится повышенное внимание к компонентам системы гемостаза [1,4,9].

### Цель исследования

- выявить особенности изменений показателей гемостаза у пациентов с ДН в зависимости от степени дисплазии.

### Материал и методы

Для данного исследования были обследованы 62 человека в возрасте от 32 до 76 лет (36 женщин и 26 мужчин), с диспластическими невусами кожи (количество невусов составляло 5 и более у каждого обследованного). Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с группой больных. Набор клинического материала осуществляли на базе «Крымского республиканского клинического онкологического диспансера». Всем пациентам выполняли следующие лабораторные тесты: коагулограмма, исследовали активность антитромбина III (АТIII), активаторную активность плазмы (АКАП), определяли уровень протеина С (Pro-c) с использованием реактивов НПО «РЕНАМ» (г. Москва). У всех пациентов был проведен анализ гистологического материала и определена степень дисплазии (ДН). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statisticafor Windows 6.0. во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

### Результаты и их обсуждение

В таблице 1 представлены данные, полученные нами при изучении показателей гемостаза в крови 62 пациентов с диспластическими невусами в зависимости от степени дисплазии. Из данных таблицы 1 видно, что у всех пациентов с ДН, имеются достоверные изменения показателей системы гемостаза по сравнению с контрольной группой. При этом степень изменений показателей гемостаза прямо пропорциональна степени дисплазии ДН.

Так, у больных с ДН I степени дисплазии уровень АКАП в 1,055 раза ( $p<0,01$ ) был выше уровня АКАП у доноров, уровень АТ-III в 0,78 ( $p<0,01$ ) ниже и уровень Pro-c в 0,95 раза ниже ( $p<0,01$ ).

Еще более выраженные изменения зарегистрированы у пациентов с ДН II степени дисплазии величина АКАП в 1,067 раза выше ( $p<0,01$ ), АТ-III в 0,77 раза ниже ( $p<0,01$ ), уровень Pro-c в 0,94 раза ниже ( $p<0,01$ ) показателей контрольной группы.

Наиболее существенные отклонения выявлены у пациентов с ДН III степени, уровень АКАП повышен в 1,125 раза ( $p<0,01$ ), уровень АТ-III в 0,68 раза ниже ( $p<0,01$ ) и уровень Pro-c в 0,81 раза ниже ( $p<0,01$ ) показателей контрольной группы.

По нашему мнению повышение АКАП у пациентов с ДН свидетельствует о наличии источника активатора плазминогена, каковым вероятно являются атипические меланоциты присутствующие в ДН. Снижение уровней АТIII у данной категории пациентов указывает на гиперфункцию свертывающей системы крови

### Выводы:

1. У пациентов с ДН выявлены изменения показателей гемостаза (снижение активности АТIII и уровень Pro-c, повышение АКАП) свидетельствующие о гиперфункции свертывающей системы крови.
2. Выраженность изменений показателей системы гемостаза прямопропорциональна морфологической степени дисплазии ДН.

3. Полученные данные позволяют отнести изученные показатели гемостаза к маркерам ранней диагностики, дифференциации и прогноза у пациентов с ДН.

#### Литература

1. Веремеенко К. Н., Заболотный Д. П., Кизим А. П. Роль протеолиза в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей // Журн. АМН Украины. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 217-237.
2. Гешелин С. А. Классификация опухолей / В кн.: Справочник по онкологии. Под ред. С. А. Шалимова, Ю. А. Гриневича, А. В. Мясова. – К., Здоров'я, 2008. – С. 18-28.
3. Голобородко О. П., Кизим О. П., Клысь Ю. Г., Верьовка С. В., Зайцева Н. В., Кікоть Ю. В., Савченко Т. А. Дослідження компонентів протеолітичної, коагуляційної та фібринолітичної систем плазми крові пацієнтів з різною патологією ЛОР-органів // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. – 2010. – № 5. – С. 34 – 39.
4. Карамышева А. Ф. Механизмы ангиогенеза // Биохимия. – 2008. – Т. 73, № 7. – С. 935-948.

5. Клысь Ю. Г., Сторчак Р. М., Верьовка С. В. Протеолитически деградированные производные ферментов, их диагностическое и терапевтическое значение / В. кн.: Молекулярная патология белка. Под ред. Д. П. Заболотного. – К.: Логос, 2008. – С. 142-153.
6. Маркеры злокачественного роста / В кн.: Клиническая биохимия. Под ред. В. А. Ткачука. – М.: эотар-мед, 2004. – С. 377 – 423.
7. Решетов П. В., Потеева Н. Н., Арутюнян А. С., Залетаева Д. В., Маторин О. В., Кудрин П. В. Диспластический невус как предшественник меланомы кожи // Российский онкологический журнал. 2009. – № 5. – С. 54-56.
8. Ling S. L., Chan D. Enzymes and related proteins as cancer biomarkers a proteomic approach // Clin. Chim. Acta. – 2007. – Vol. 381. – P. 93-97.
9. Kassenbrock K., Zlaks V., Werb Z. Matrix Metalloproteinases regulators of tumor microenvironment // Cell. – 2010. – Vol. 141, № 2. – P. 52-67.
10. Mc Intyre J., Matrisian L. Molecular imaging of proteolytic activity in cancer // J. Cell. Biochem. – 2003. – Vol. 90, № 6. – P. 1087-1097.

### Скрининг показателей системы гемостаза как возможных первичных маркеров онкогенеза у пациентов с диспластическими невусами

Д. В. Прохоров

Представлены данные, полученные нами при изучении показателей гемостаза в крови 62 пациентов с диспластическими невусами в зависимости от степени дисплазии. Всем пациентам выполняли следующие лабораторные тесты: коагулограмма, исследовали активность антитромбина III (АТIII), активаторную активность плазмы (АКАП), определяли уровень протенина С (Pro-c). У всех пациентов был проведен анализ гистологического материала и определена степень дисплазии (ДН). У пациентов с ДН выявлены изменения показателей гемостаза (снижение активности АТIII и уровень Pro-c, повышение АКАП) свидетельствующие о гиперфункции свертывающей системы крови. Выраженность изменений показателей системы гемостаза прямопропорциональна морфологической степени дисплазии ДН. Полученные данные позволяют отнести изученные показатели гемостаза к маркерам ранней диагностики, дифференциации и прогноза у пациентов с ДН.

Ключевые слова: диспластический невус, онкогенез, гемостаз.

### Скринінг показників системи гемостазу як можливих первинних маркерів онкогенезу у пацієнтів з диспластичними невусами

Д. В. Прохоров

Представлені дані, отримані нами при вивченні показників гемостазу в крові 62 пацієнтів з диспластичними невусами в залежності від ступеня дисплазії. Всім пацієнтам виконували такі лабораторні тести: коагулограма, досліджували активність антитромбіну III (АТIII), активаторну активність плазми (АКАП), визначали рівень протеїну С (Pro-c). У всіх пацієнтів був проведений аналіз гістологічного матеріалу і визначено ступінь дисплазії (ДН). У пацієнтів з ДН виявлено зміни показників гемостазу (зниження активності АТIII і рівню Pro-c, підвищення АКАП) які свідчать про гіперфункцію системи згортання крові. Виразність змін показників системи гемостазу прямопропорційна морфологічному ступеню дисплазії ДН. Отримані дані дозволяють віднести вивчені показники гемостазу до маркерів ранньої діагностики, диференціації та прогнозу у пацієнтів з ДН.

Ключові слова: диспластичний невус, онкогенез, гемостаз.

## Screening in the hemostatic system as a possible primary markers of carcinogenesis in patients with dysplastic nevi

*D.V. Prokhorov*

Screening performance haemostasis as possible primary markers carcinogenesis in patients with dysplastic nevus

D. V. Prokhorov

Background. Dysplastic nevi (DN) – an acquired atypical melanocytic nevi, which is one of the precursors of melanoma (MS). As you know, the development of biochemical diagnosis of carcinogenesis refers to long and intensively studied areas of clinical biochemistry. It should be emphasized that, despite the huge number of potential markers of a universal indicator of carcinogenesis exists. To early detection of the disease are still relevant, and it is against the background of hundreds of known markers of the pathologic process. From this point of view becomes more urgent attention to the components of the hemostatic system.

The purpose: to reveal the features of changes of hemostasis in patients with DN, depending on the degree of dysplasia.

Materials and methods. For the present study examined 62 men aged 32 to 76 years (36 women and 26 men) with dysplastic nevi, skin (the number of nevi was 5 or more in each of the surveyed). All patients received the following laboratory tests: coagulation, investigated the activity of antithrombin III (ATIII), plasma activator activity (AQAP), to determine the level of protein C (Pro-c) with the use of reagents NGO "Renamo" (Moscow).

Results. All patients with DN, there are reliable indicators of changes in the hemostatic system. Thus, patients with DN I Dysplasia level ACAP to 1.055 times ( $p < 0.01$ ) higher levels of ACAP in donors, the level of AT-III at 0.78 times ( $p < 0.01$ ) lower than the level of Pro-c at 0.95 times ( $p < 0.01$ ).

Even more pronounced changes reported in patients with DN II Dysplasia value AQAP in 1.067 times higher ( $p < 0.01$ ), AT-III 0.77 times ( $p < 0.01$ ), the level of Pro-c to 0.94 times lower ( $p < 0.01$ ) in the controls.

The most significant deviations were observed in patients with DN III degree level AQAP promoted to 1.125 times ( $p < 0.01$ ), the level of AT-III at 0.68 times ( $p < 0.01$ ) and the level of Pro-c to 0.81 times lower ( $p < 0.01$ ) in the controls.

Conclusions:

1. Patients with DN-related changes of hemostasis (reduced activity and the level of ATIII Pro-c, increase AQAP) evidence of hyperactivity of blood coagulation.
2. Severity of changes in the values of the hemostatic system is directly proportional to the degree of morphological dysplasia DN.
3. The obtained results include study of hemostasis to markers of early diagnosis, differentiation and prognosis in patients with DN.

Key words: dysplastic nevus, oncogenesis, hemostasis.