

14. Preterm Resuscitation With Low Oxygen Causes Less Oxidative Stress, Inflammation, and Chronic Lung Disease/ Vento M., Moro M., Escrig R. [et al.] // Pediatrics.- 2009. – Vol. 124. – P.439-449.

15. Tanswell A., Keith, Jankov, Robert P. Bronchopulmonary Dysplasia. One Disease or Two? // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2003. – Vol. 167.-P. 1-6.



УДК 577.112.386:616-005.6-092.9

Н.В. Заїчко

БІОХІМІЧНІ АСПЕКТИ ФОРМУВАННЯ ТРОМБОФІЛІЇ ЗА ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРЦИСТЕЇНЕМІЇ У ЩУРІВ

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова (директор – д. мед. н., проф. В.І. Шевчук)

Ключові слова: цистеїн, біохімічні порушення, тромбофілія
Key words: cysteine, biochemical disorders, thrombophilia

Резюме. Исследовано влияние хронической гиперцистеинемии на биохимические показатели крови и систему гемостаза у крыс. Установлено, что гиперцистеинемия вызывает развитие оксидативного стресса и гипометилирования, нарушает динамическое равновесие в метаболизме про- и антиагрегантов. Биохимические изменения при гиперцистеинемии индуцируют комплекс нарушений в системе гемостаза (гиперреактивность тромбоцитов, тромбинемия, снижение антикоагулянтной и фибринолитической активности), который свидетельствует о формировании тромбофилии.

Summary. Influence of chronic hypercysteinemia on blood biochemical markers and hemostasis system in rats was investigated. It was established that hypercysteinemia caused development of oxidative stress and hypomethylation, disturbed the balance of pro- and antiaggregant metabolism. Biochemical disorders in hypercysteinemia induced complex of hemostasis disturbances (platelet hyperreactivity, thrombinemia, decrease of anticoagulant and fibrinolytic activity) which testifies to thrombophilia formation.

Як відомо, гіпергомоцистеїнемія – накопичення в крові сірковмісної амінокислоти го-моцистеїну - є незалежним фактором ризику уражень серцево-судинної системи та тромбо-філій. Нещодавно було показано, що надлишок цистеїну в крові - гіперцистеїнемія - також асоціюється з розвитком патології судин та тромбозів [8], однак патогенетичні аспекти цього явища ще не з'ясовані. Ймовірно, що про-тромбогенний ефект гіперцистеїнемії може ре-алізуватись шляхами, подібними до впливу гіпергомоцистеїнемії на систему гемостазу, а саме через індукцію оксидативного стресу, по-силене утворення тромбосану A₂, ковалентну модифікацію білків, порушення продукції анти-агрегантів (оксиду азоту, гідроген сульфід, аде-нозину) та інші чинники [2, 5]. Раніше нами було показано, що гостра гіперцистеїнемія у кролів викликає активацію тромбоцитарної ланки систе-ми гемостазу, а додавання цистеїну до суспензії тромбоцитів людини дозозалежно посилює ADP-

індуковану агрегацію *in vitro* [3]. Метою цієї роботи було на основі комплексної оцінки стану системи гемостазу та фібринолізу ідентифі-кувати ті ланки, які реагують на токсичний вплив високих рівнів цистеїну та з'ясувати можливі механізми формування тромбофілії за умов хронічної гіперцистеїнемії у щурів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди проведені на 20 білих безпородних щурах-самцях масою 250-270 г. Під час експе-рименту тварини отримували стандартний напів-синтетичний крохмально-казеїновий раціон, який забезпечував надходження в їхній організм оптимальних кількостей всіх макро- і мік-ронутрієнтів. Хронічну гіперцистеїнемію ство-рювали у 10 щурів шляхом інтрагастрального введення L-цистеїну в дозі 250 мг/кг маси тіла тварин 1 раз на добу на 1% розчині крохмалю протягом 28 діб. Контрольну групу склали 10 щурів, яким 1 раз на добу в шлунок вводили

відповідний об'єм 1% розчину крохмалю. Досліди виконували згідно з правилами гуманного ставлення до експериментальних тварин, затвердженими комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І.Пирогова.

Забір крові для досліджень проводили з серця тварин у пластикові пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) з 3,8% розчином цитрату натрію (у співвідношенні 9:1) чи K_2EDTA . Перед забором крові щурів анестезували кетаміном (100 мг/кг маси тіла інтраперітонеально). З експерименту тварин виводили шляхом дислокації шийних хребців.

Багату та бідну тромбоцитами плазму крові отримували звичайними методами. Визначали активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ), протромбіновий час (ПЧ) та протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий час (ТЧ), вміст фібриногену та розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) у плазмі крові. Функціонально неактивні форми протромбіну визначали в тесті екамуліновий час (ЕЧ) [1]. Розраховували екамуліновий індекс: $EI = (EЧ_{\text{контроль}}/EЧ_{\text{дослід}}) \cdot 100\%$ та співставляли його з ПТІ. За присутності в плазмі крові функціонально неактивних форм протромбіну ЕІ перевищує ПТІ.

Систему протизсідання крові оцінювали за амідолітичною активністю антитромбіну III та протеїну С. Систему фібринолізу оцінювали за часом лізису еуглобулінів та вмістом ПАІ-1 (інгібітору активатору плазміногену 1), який визначали імуноферментним методом за набором Zymutest Rat - PAI-1 (Antigen), Франція.

Агрегацію тромбоцитів досліджували у зразках багатій тромбоцитами плазми крові на агрегометрі AP2110 ("Солар", Білорусь), як індуктор агрегації використовували АДФ. Морфологічні параметри тромбоцитів визначали на гематологічному аналізаторі Erga PCE-210 (Японія). Реєстрували кількість тромбоцитів, середній об'єм тромбоцитів (MPV, фл), ширину розподілу тромбоцитів по об'єму (PDW, %) та тромбокрит (PCT, %).

Активність простагландин-ендопероксид синтази (PGH-синтази, КФ 1.14.99.1) в тромбоцитах визначали спектрофотометричним методом за накопиченням окисненої форми донору електронів адреналіну [4]. Активність аденозиндезамінази (КФ 3.5.4.4) оцінювали за кількістю аміаку, що утворився при гідролітичному дезамінуванні аденозину. Активність апірази (КФ 3.6.1.5), 5'-нуклеотидази (КФ 3.1.3.5), вміст цистеїну, гомоцистеїну, гідроген сульфід визначали, як описано [2, 3]. Суму нітритів та

нітратів у плазмі крові визначали за реакцією Грісса. Вміст маленового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою, а карбонільних груп протеїнів - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідрaziном. Фосфоліпідні фракції плазми крові – фосфатидилхолін, лізофосфатидилхолін, фосфатидилетаноламін визначали методом тонкошарової хроматографії на силікагелі Л5/40, кількісну оцінку проводили після хроматографії за реакцією з фосфорнованіліновим реактивом.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних статистичних програм "MS Excel XP". Вірогідність відмінностей оцінювали за t-критерієм Стюдента.

У роботі використані L-цистеїн, АМФ, АДФ, аденозин, реактив Елмана фірми Sigma (США), набори "Техпластин-тест", "АПТВ-ЕІ-тест", "Тромботест", "ХромоТех-Антитромбин", "АДФ" фірми Технологія-Стандарт (Росія) та "Реахром-Протеин С" фірми НПО РЕНАМ (Росія). Препарат екамуліну люб'язно наданий співробітниками відділу структури та функції білка Інституту біохімії ім. О.В. Палладіна НАНУ.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що інтрагастральне введення тваринам L-цистеїну в дозі 250 мг/кг маси тіла протягом 4 тижнів викликало розвиток помірної гіперцистеїнемії: загальний вміст цистеїну в плазмі крові підвищився на 36,0%, вміст його протеїнів'язаної фракції збільшився на 38,6%, а непротеїнової фракції – на 30,8% (табл.1). При цьому реєструвалось незначне зменшення (на 25,4%) рівня гомоцистеїну в плазмі крові.

Накопичення цистеїну в плазмі крові супроводжувалось достовірним зниженням (на 16,2 та 16,4%) вмісту гідроген сульфід та стабільних метаболітів оксиду азоту - нітратів та нітритів. До деякої міри розвиток дефіциту гідроген сульфід відображає співвідношення «загальний цистеїн / гідроген сульфід», яке за гіперцистеїнемії підвищилось в 1,6 разу. Оксид азоту та гідроген сульфід мають антиагрегантні властивості [3, 5], і зменшення їхнього вмісту в плазмі крові приведе до посилення активаційно-агрегаційних процесів у тромбоцитах [2].

Також у тварин із гіперцистеїнемією реєструвались ознаки оксидативного стресу, на що вказує зростання в плазмі крові вмісту карбонільних груп протеїнів на 40,5%, маленового діальдегіду - на 29,2%, лізофосфатидилхоліну - на 25,7%, а також зменшення на 29,6% співвідношення «фосфатидилхолін / лізофосфатидилхолін». Здатність цистеїну індукувати окси-

датовний стрес продемонстрована і в інших дослідженнях [6]. Окиснювальне пошкодження ліпідів та протеїнів, як відомо, спричиняє дестабілізацію клітинних мембран, у тому числі і мембран тромбоцитів, та посилює продукцію проагрегантів - тромбоксану A_2 та арахідонової кислоти [5]. Це підтверджується зростанням (на

28,4%) активності PGH-синтази у фракції тромбоцитів шурів із гіперцистеїнемією. Крім того, активні форми кисню прискорюють деградацію антиагрегантів - гідроген сульфід та оксиду азоту [7], що до деякої міри пояснює зниження вмісту цих молекул у плазмі крові при гіперцистеїнемії.

Таблиця 1

Вплив хронічної гіперцистеїнемії на біохімічні показники в плазмі крові та тромбоцитах шурів ($M \pm m$)

Показник	Групи шурів	
	контроль, n=10	гіперцистеїнемія, n=10
Плазма крові		
Загальний цистеїн, мкмоль/л	125,0 $\pm$ 4,77	169,9 $\pm$ 6,76 *
Непротеїновий цистеїн, мкмоль/л	42,9 $\pm$ 2,34	56,1 $\pm$ 2,15*
Протеїнзв'язаний цистеїн, мкмоль/л	82,1 $\pm$ 3,10	113,8 $\pm$ 5,05*
Загальний ГЦ, мкмоль/л	6,34 $\pm$ 0,14	4,73 $\pm$ 0,15*
Гідроген сульфід, мкмоль/л	69,9 $\pm$ 3,63	58,6 $\pm$ 3,77*
Загальний цистеїн / гідроген сульфід	1,81 $\pm$ 0,05	2,96 $\pm$ 0,14*
Нітрати та нітрити, мкмоль/л	59,4 $\pm$ 2,64	49,6 $\pm$ 2,17*
Карбонільні групи, нмоль/мг протеїну	0,79 $\pm$ 0,05	1,11 $\pm$ 0,07*
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	9,98 $\pm$ 0,46	12,9 $\pm$ 0,70*
Фосфатидилхолін, мг/л	1580 $\pm$ 76,8	1383 $\pm$ 50,5*
Лізофосфатидилхолін, мг/л	54,5 $\pm$ 3,12	68,9 $\pm$ 4,30*
Фосфатидилетаноламін, мг/л	751 $\pm$ 23,8	1003 $\pm$ 60,4*
Фосфатидилхолін/ лізофосфатидилхолін	29,7 $\pm$ 2,10	20,9 $\pm$ 1,82*
Фосфатидилхолін/ фосфатидилетаноламін	2,15 $\pm$ 0,16	1,43 $\pm$ 0,11*
Апіраза, нмоль/ хв.·мл	7,63 $\pm$ 0,32	6,15 $\pm$ 0,37*
5'-Нуклеотидаза, нмоль/ хв.·мл	8,67 $\pm$ 0,48	7,59 $\pm$ 0,28
Аденозиндезаміназа, нмоль/ хв.·мл	42,6 $\pm$ 3,45	53,8 $\pm$ 4,81
Фракція тромбоцитів		
Апіраза, нмоль/хв. на 1 мг протеїну	5,25 $\pm$ 0,24	4,10 $\pm$ 0,29*
5'-Нуклеотидаза, нмоль/хв. на 1 мг протеїну	2,19 $\pm$ 0,13	1,78 $\pm$ 0,11*
Аденозиндезаміназа, нмоль/хв. на 1 мг протеїну	12,9 $\pm$ 0,77	14,8 $\pm$ 0,68
PGH-синтаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну	9,89 $\pm$ 0,36	12,7 $\pm$ 0,83*

Примітки: * - $p < 0,05$ – відносно групи контролю

При хронічній гіперцистеїнемії виявлялись ознаки порушення процесів метилювання – знизився (на 12,5%) вміст фосфатидилхоліну, підвищився (на 33,6%) вміст фосфатидилетаноламіну в плазмі крові, та зменшилось (на 33,5%) співвідношення «фосфатидилхолін / фосфатидилетаноламін». Механізми, на яких ґрунтується розвиток гіпометилювання при гіперцистеїнемії, невідомі і потребують окремих досліджень. У той же час на прикладі гіпергомоцистеїнемії доведено, що порушення процесів метилювання відіграють важливу роль у пато-

генезі ендотеліальної дисфункції та розладів у системі гемостазу [5].

Оскільки один із механізмів протромбогенної дії гіпергомоцистеїнемії реалізується через порушення активності ензимів нуклеотидного обміну [2], ми дослідили вплив гіперцистеїнемії на активність апірази, 5'- нуклеотидази та аденозиндезамінази в плазмі крові та фракції тромбоцитів шурів. Як відомо, здатність зазначених ензимів регулювати активаційні процеси в тромбоцитах реалізується через зміну екстрацелюлярних пулів проагрегантів АДФ та анти-

агреганту аденозину: апіраза гідролізує АДФ до АМФ, 5'-нуклеотидаза перетворює АМФ до аденозину, а аденозиндезаміназа забезпечує деградацію аденозину з вивільненням аміаку. Швидкість деградації АДФ та аденозину екто-ензимами тромбоцитів та циркулюючими нуклеотидазами плазми крові значною мірою визначає функціональний стан тромбоцитів [2]. З'ясувалось, що в умовах гіперцистеїнемії у фракції тромбоцитів зменшувалась (на 21,9 та 18,7%) активність апірази та 5'-нуклеотидази, на рівні тенденції ($p < 0,1$) зростала активність аденозиндезамінази. Аналогічно змінювалась і активність циркулюючих ферментів нуклеотидного обміну в плазмі крові. Індуковані гіперцистеїнемією порушення активності апірази, 5'-нуклеотидази та аденозиндезамінази можуть підвищити чутливість тромбоцитів до дії стимуляторів та зумовити розвиток їхньої гіперреактивності.

Отже, ми з'ясували, що хронічна гіпергомоцистеїнемія асоціюється з розвитком оксидативного стресу, дисбалансом у системі «проагреганти / антиагреганти» та гіпометилуванням. На наступному етапі роботи ми оцінили, як тривале підвищення вмісту цистеїну в плазмі крові та індуковані ним метаболічні порушення відобразяться на системі гемостазу.

Встановлено, що на тлі хронічного надлишку цистеїну в плазмі крові виникали значні зміни морфофункціональних характеристик тромбоцитів (табл.2). По-перше, у тварин з гіперцистеїнемією реєструвалось достовірне підвищення показників MPV (на 6,8%), PCT (на 5,6%) та PDW (на 7,8%), що вказує на збільшення популяції тромбоцитів з великими розмірами та зростання в крові загальної маси цих клітин. Оскільки розмір тромбоцитів детермінується на етапі тромбоцитопоезу [2], виявлені зміни свідчать про те, що токсичний вплив гіперцистеїнемії на кров'яні пластинки реалізується щонайменш на рівні мегакаріоцитів у кістковому мозку. Ймовірним поясненням здатності гіперцистеїнемії впливати на процеси тромбоцитопоезу є порушення процесів метилування і, як наслідок, дестабілізація геному та порушення біосинтезу білків та інших сполук. Зауважимо, що збільшення MPV розцінюється як один із факторів ризику інфаркта міокарду та інсульту [2].

По-друге, за умов гіперцистеїнемії підвищувалась чутливість тромбоцитів до АДФ-стимуляції. Так, якщо у тварин контрольної групи агрегація тромбоцитів у відповідь на низьку концентрацію АДФ (2,5 мкМ) виникала лише у 40% тварин і мала зворотний характер (з

деагрегацією), то у 50% тварин з гіперцистеїнемією у відповідь на цю концентрацію індуктора виникала незворотна агрегація тромбоцитів. Кінцева концентрація АДФ, яка індукувала незворотну агрегацію тромбоцитів у 100% тварин, у контрольній групі становила 10 мкМ, а в групі щурів з гіперцистеїнемією – 5 мкМ. Ступінь та швидкість агрегації тромбоцитів, індукованої 2,5 та 5 мкМ АДФ, при гіперцистеїнемії за середніми величинами збільшились в 4,3-4,5 та 1,2-1,3 рази, відповідно. Це також свідчить про підвищення чутливості тромбоцитів до АДФ-стимуляції за тривалого надлишку цистеїну в крові і відповідає змінам в активності ферментів, які регулюють продукцію про- та антиагрегантів.

З'ясувалось, що хронічна гіперцистеїнемія порушує динамічну рівновагу між системами зсідання / протизсідання крові та фібринолізу. Про це свідчать ознаки активації процесів гемокоагуляції та розвитку тромбінемії: достовірне скорочення (на 9,0 та 11,9%) часу зсідання крові в тестах ПЧ та АЧГЧ, поява у плазмі крові РФМК та функціонально неактивних форм протромбіну, зниження (на 10,6 та 11,3%) активності фізіологічних антикоагулянтів антитромбіну III та протейну С. За хронічної гіперцистеїнемії зменшувався і фібринолітичний потенціал плазми крові, на що вказує подовження (на 15,5%) часу лізису еуглобулінів та збільшення (на 43,2%) вмісту антигену ПАІ-1.

Кореляційний аналіз показав, що за умов гіперцистеїнемії зв'язки показників системи гемостазу більшою мірою встановлювались не з рівнем цистеїну в плазмі крові, а зі співвідношенням «загальний цистеїн / гідроген сульфід». При цьому найбільш сильно з цим показником корелювали ступінь агрегації тромбоцитів ($r=0,76$), активність ектоапірази ($r=-0,69$) та PGN-синтази ($r=0,77$) тромбоцитів, що підтверджує більшу чутливість тромбоцитарної ланки системи гемостазу до дисбалансу в обміні сірковмісних амінокислот.

Таким чином, хронічна гіперцистеїнемія викликає комплекс порушень у системі гемостазу щурів, який переконливо свідчить про формування тромбофілії. Механізми протромбогенної дії гіперцистеїнемії ґрунтуються на розвитку оксидативного стресу, дисбалансі в системі «проагреганти / антиагреганти» та порушенні процесів метилування. Найбільш чутливою до негативного впливу гіперцистеїнемії виявилась тромбоцитарна ланка системи гемостазу, активаційні процеси в якій потенціює збільшення активності PGN-синтази та змен-

шення активності ензимів нуклеотидного обміну – апірази та 5'-нуклеотидази. Цілком очевидно, що вплив гіперцистеїнемії на систему гемостазу не обмежується вищезазначеними механізмами. Тому перспективним напрямком подальших

досліджень є вивчення молекулярних механізмів впливу цистеїну та його похідних на систему гемостазу та розробка підходів до корекції тромбофілій, асоційованих з гіперцистеїнемією.

Таблиця 2

Вплив хронічної гіперцистеїнемії на стан тромбоцитарної ланки та показники систем зсідання, протизсідання крові і фібринолізу у щурів (M±m)

Показник		Групи щурів	
		контроль, n=10	гіперцистеїнемія, n=10
Морфологічні показники тромбоцитів			
Кількість тромбоцитів, $\times 10^9/\text{л}$		455±7,04	448±5,37
MPV, фл		6,79±0,07	7,25±0,07*
PCT, %		0,309±0,004	0,325±0,007*
PDW, %		9,28±0,05	10,2±0,17*
Показники агрегації тромбоцитів			
Індуктор АДФ 2,5 мкМ	Ступінь, %	3,05±1,27	13,8±0,97*
	Швидкість, % за 1 хв.	3,29±1,37	14,2±0,91*
	Час, с	53,1±21,9	296±23,5*
Індуктор АДФ 5 мкМ	Ступінь, %	23,7±1,50	31,8±1,34*
	Швидкість, % за 1 хв.	24,4±1,55	30,3±1,20*
	Час, с	342±20	391±17
Показники системи гемостазу та фібринолізу			
ПЧ, с		17,9±0,29	16,3±0,31*
АЧТЧ, с		35,4±0,60	31,2±0,79*
ТЧ, с		10,4±0,35	9,45±0,33
ПТІ, %		100±1,45	110±2,38*
ЕІ, %		101±0,46	117±2,93*
Фібриноген, г/л		2,84±0,12	2,97±0,10
РФМК, мг/л		0	29,5±3,53*
Антитромбін III, %		103±1,27	92,1±1,04*
Протеїн С, %		101±0,93	89,6±2,03*
Час лізису еуглобулінів, хв		110±2,36	127±4,10*
ПАІ-1, нг/мл		1,52±0,16	2,18±0,12*

Примітки: * - $p < 0,05$ – відносно групи контролю

ВИСНОВКИ

1. Введення L-цистеїну в дозі 250 мг/кг маси тіла протягом 28 діб викликає підвищення вмісту цистеїну в плазмі крові щурів на 36%. Хронічна гіперцистеїнемія спричиняє розвиток оксидативного стресу, порушення процесів метилювання, зниження рівня гідроген сульфід та стабільних метаболітів оксиду азоту в плазмі крові, а також індукує підвищення активності PGN-синтази та зменшення активності апірази та 5'-нуклеотидази в тромбоцитах.

2. Хронічна гіперцистеїнемія викликає зміни

морфологічних показників тромбоцитів (зростання MPV, PDW та тромбокрити), а також значно посилює чутливість тромбоцитів до дії індуктору агрегації АДФ.

3. За хронічної гіперцистеїнемії порушується динамічна рівновага в системі гемостазу та фібринолізу, що проявляється активацією коагуляційної ланки, розвитком тромбінемії, зменшенням активності фізіологічних антикоагулянтів антитромбіну III та протеїну С, збільшенням часу лізису еуглобулінів та підвищенням вмісту антигену ПАІ-1 у плазмі крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Використання екамуліну – активатору протромбіну із отрути ефі багатолускової – в клінічній лабораторній діагностиці / Д.С. Корольова, Р.П. Виноградова, Т.М. Чернишенко, Т.М. Платонова // Лабораторна діагностика. - 2006. - Т. 37, №3 - С. 18-22.
2. Заїчко Н.В. Асоціація середнього об'єму тромбоцитів з рівнем гомоцистеїну та гідроген сульфід у крові шурів з гіпергомоцистеїнемією // Медична хімія. - 2008. - Т. 10, № 2. - С. 54-58.
3. Заїчко Н.В. Вплив тіолактону гомоцистеїну, цистеїну та гідроген сульфід на систему гемостазу кролів // Медична хімія. - 2009. - Т.11, №2. - С. 51-56.
4. Мевх А.Т., Басевич В.В., Варфоломеев С.Д. Изучение эндопероксидпростагландинсинтезы микросомной фракции тромбоцитов человека // Биохимия. - 1982. - Т.47, №10. - С.1635-1639.
5. Патогенетичні аспекти гіпергомоцистеїнемії та перспективи створення лікарських засобів для лікування патології, асоційованої з порушеннями обміну гомоцистеїну / О.О. Пентюк, М. Б. Луцук, Н. В. Заїчко [та ін.] // Biomedical Biosocial Anthropology. - 2008. - N10. - С.297-303.
6. Blood glutathione and cysteine changes in cardiovascular disease / B. J. Mills, M. M. Weiss, C. A. Lang [et al.] // J. Lab. Clin. Med. - 2000. - Vol.135, N5. - P.396-401.
7. Lowicka E. Hydrogen sulfide (H₂S) - the third gas of interest for pharmacologists / E. Lowicka, J. Beltowski // Pharmacol. Rep. - 2007. - Vol.59, N1. - P.4-24.
8. The role of cysteine and homocysteine in venous and arterial thrombotic disease / R. Marcucci, T. Brunelli, B. Giusti [et al.] // Am. J. Clin. Pathol. - 2001. - Vol.116, N1. - P.56-60.



УДК 616.419:616.155.392-07-036.1:66.095.12:577.112

**І.В. Машейко,
О.З. Бразалук**

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ КОНЦЕНТРАЦІЇ ТА ФУКОЗИЛЬОВАНOSTI АЛЬФА-1-КИСЛОГО ГЛІКОПРОТЕЇНУ ПРИ ХРОНІЧНИХ МІЄЛОЛЕЙКОЗАХ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра біохімії, медичної та фармацевтичної хімії
(зав. – д. біол. н., проф. О.З. Бразалук)*

Ключові слова: α_1 -кислий глікопротеїн, фукозилюваність, еритроїзм, хронічний мієлоїдний лейкоз, сублейкемічний мієлоз, лектин-ферментний аналіз
Key words: α_1 -acid glycoprotein, fucosylation, erythremia, myeloma, subleukemic myelosis, lectin enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

Резюме. Проведено исследование содержания и степени афинности фукозоспецифических лектинов AAL, LCA и LABA к углеводным детерминантам α_1 -кислого гликопротеина плазмы крови при хронических миелолейкозах (эритроия, миеломная болезнь и сублейкемический миелоз). Установлено, что при эритроии и миеломной болезни происходит достоверное снижение концентрации и степени фукозилированности АГП по сравнению с нормой за счёт коровой и терминальной фукозы, а при сублейкемическом миелозе, напротив, наблюдается увеличение содержания терминальной фукозы, что может свидетельствовать о постепенной миелоидной метаплазии костного мозга и паренхиматозных органов.

Summary. The plasma concentration and the degree of affinity of α_1 -acid glycoprotein to fucose-specific lectins AAL, LCA and LABA in proliferative blood diseases (erythremia, myeloma and subleukemic myelosis) were investigated. It was established that in erythremia and myeloma disease a reliable decrease of plasma level and fucosylation of α_1 -acid as compared to norm due to core and terminal fucose content takes place, and by contrast, in subleukemic myelosis increase of terminal fucose content occurs; it may testify to a gradual myeloid metaplasia of the bone marrow and parenchymal organs.

Білок гострої фази α_1 -кислий глікопротеїн (АГП, орозомукоїд) є одним із найбільш гетерогенних глікопротеїнів плазми крові з моле-

кулярною масою від 35-37 kDa до 41-43 kDa, що залежить від структури вуглеводного компоненту та місця синтезу [5,9]. Єдиний поліпеп-