

3. Herpetic infection (herpes simplex). Etiology, epidemiology, pathogenesis, clinic, laboratory diagnostics, treatment_/ S.G. Mardanli, G.I. Kirpichikov, V.A. Neverov. — Elektrogorsk: ZAO «EKOLab», 2011. — 48 p. (Rus.)
4. Drannik G.N. Clinical Immunology and Allergology: A guide for students, interns, doctors-immunologists, allergists, medical doctors of all specialties. – 4-th edit., suppl. – K., 2010 – 552 p.: ill. (Rus.)
5. Isakov V.A., Ribalkin S.B., Romancov M.G. Herpesvirus infections: Guidelines for doctors. - SPb., 2006. – 96 p. (Rus.)
6. Isakov V.A. Pathogenesis and treatment of socially significant viral urogenital infections (herpesvirus and papillomavirus infection) / V.A. Isakov, D.V. Isakov B.A. // Klinicheskaya farmakologiya i terapiya– 2014. - № 23 (1). – P.7 - 13. (Rus.)
7. Orlov E.A. Genital herpes: the effectiveness of antiviral therapy / E.A. Orlov, E.A. Vasilyev-Stupalskiy // Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya – 2015. – №3. – P.43-47.(Rus.)
8. Samgin M.A., Haldin A.A. Herpes simplex, dermatological aspects - M.: MEDpress-inform, 2002.- S.91-92.(Rus.)
9. Human herpesvirus-6 infection-associated acute encephalopathy without skin rash / S. Yamamoto, S. Takahashi, R.Tanaka [et all.] // Brain and Development. – 2015. – Vol. 37, № 8. – P. 829-832.
10. James S.H. Antiviral therapy for herpesvirus central nervous system infections: Neonatal herpes simplex virus infection, herpes simplex encephalitis, and congenital cytomegalovirus infection / S. H. James, D.W. Kimberlin, R.J. Whitley // Antiviral Research. – 2009. – Vol. 83, № 3. – P. 207-213.
11. Porta C. Mechanisms linking pathogens-associated inflammation and cancer / C. Porta, E. Riboldi, A. Sica // Cancer Letters. – 2011. – Vol. 305, № 2. – P. 250-262.

Работа поступила в редакцию 10.01.2016 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 618.11-006.6: 616.155.32-056.7-074: 546.92

А. И. Рыбин

ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Одесский национальный медицинский университет

Summary. Rybin A. I. **CYTOGENETIC ANOMALIES OF PERIPHERAL BLOOD LYMPHOCYTES AS A MARKER OF PLATINUM-RESISTANCE IN OVARIAL CANCER PATIENTS.** The cytogenetic study was carried out of peripheral blood lymphocytes in patients with ovarian cancer divided into three groups: platinum refractory patients (group 1), platinum-resistant patients (group 2) and platinum-sensitive patients (group 3). Aberrant cells met authentically more often ($P < 0.05$) in group 1 patients with ovarian cancer ($42,2 \pm 8,3\%$) than in group 2 patients ($32,5 \pm 6,3\%$) and 3 patients ($16,5 \pm 4,4\%$). Fragile spectra revealed different sites of chromosomes in patients with ovarian cancer. Fragile found 14 sites, 12 of which coincide with classified, 10 fragile sites are common fragile sites, and 2 site belongs to the rare fragile sites.

Regions fragile sites we found, the same localization with chromosomal rearrangements found in tumors and in ovarian cancer contain genes involved in cancer development. Chromosomal instability and the presence of certain fragile sites of chromosomes can be seen as markers of platinum-sensitivity in patients with ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, platinum-resistance, chromosomes site.

Реферат. Рыбин А. И. ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АНОМАЛИИ ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КАК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ.

Проведено цитогенетическое исследование лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников трех групп: платинорефрактерных пациентов (1 группа), платинорезистентных пациентов (2 группа) и платиночувствительных пациентов (3 группа). Аберрантные клетки встречались достоверно чаще ($P < 0,05$) в 1 группе больных раком яичников ($42,2 \pm 8,3\%$), чем во 2 группе больных ($32,5 \pm 6,3\%$) и 3 группе больных ($16,5 \pm 4,4\%$). Выявлены различные спектры фрагильных сайтов хромосом у больных раком яичников разных групп. Обнаружены 14 фрагильных сайтов, 12 из которых совпадают с классифицированными, 10 фрагильных сайтов являются общими фрагильными сайтами, а 2 фрагильных сайта принадлежат к редким фрагильным сайтам. Регионы фрагильных сайтов, найденных нами, совпадают по локализации с хромосомными перестройками, обнаруженными в опухолях при раке яичников и содержат гены, участвующие в развитии рака. Хромосомную нестабильность и наличие определенных фрагильных сайтов хромосом можно рассматривать, как маркеры платиночувствительности у больных раком яичников.

Ключевые слова: рак яичников, платинорезистентность, сайт хромосом.

Реферат. Рибін А. І. ЦИТОГЕНЕТИЧНІ АНОМАЛІЇ ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЯК МАРКЕР ПЛАТИНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ.

Проведено цитогенетичне дослідження лимфоцитів периферичної крові у хворих на рак яєчників трьох груп: платинорефрактерних пацієнтів (1 група), платинорезистентних пацієнтів (2 група) і платиночутливих пацієнтів (3 група). Аберрантні клітини зустрічалися достовірно частіше ($P < 0,05$) в 1 групі хворих на рак яєчників ($42,2 \pm 8,3\%$), чим у 2 групі хворих ($32,5 \pm 6,3\%$) і 3 групі хворих ($16,5 \pm 4,4\%$). Виявлені різні спектри фрагільних сайтів хромосом у хворих на рак яєчників різних груп. Виявлені 14 фрагільних сайтів, 12 з яких співпадають з класифікованими, 10 фрагільних сайтів є загальними фрагільними сайтами, а 2 фрагільних сайти належать до рідкісних фрагільних сайтів. Регіони фрагільних сайтів, знайдених нами, співпадають по локалізації з хромосомними перебудовами, що були виявлені в пухлинах при раці яєчників і містять гени, які приймають участь у розвитку рака. Хромосомну нестабільність і наявність визначених фрагільних сайтів хромосом можливо розглядати, як маркери платиночуттєвості у хворих на рак яєчників.

Ключевые слова: рак яєчників, резистентність до препаратів платини, сайт хромосом.

Рак яичников (РЯ) – один из самых агрессивных видов онкологической патологии. Во всем мире данное заболевание диагностируется в 70-75% случаев на поздних стадиях, когда прогноз уже неблагоприятный. Именно в этих случаях основные надежды после выполненных циторедуктивных операций возлагаются на адъювантную полихимиотерапию (ПХТ). По мнению ряда авторов, прогноз у больных распространенным РЯ во многом определяется эффективностью 1-го этапа комбинированного лечения. Чувствительность к препаратам платины в 1-й линии химиотерапии РЯ достоверно влияет на прогноз заболевания. Следовательно, поиск патогенетически обоснованного маркера чувствительности опухоли к препаратам платины является одним из компонентов разработки персонализированного лечения РЯ. В зависимости от сроков прогрессирования болезни различают следующие типы опухолей: платинорефрактерные (опухоль, которые прогрессируют во время первой линии химиотерапии с включением препарата платины), платинорезистентные (опухоль, которые прогрессируют на протяжении 6 месяцев после окончания химиотерапии первой линии с включением препарата платины) и

платиночувствительные (опухоли, которые прогрессируют более, чем через 6 месяцев после окончания химиотерапии) [2; 5].

Фрагильные сайты хромосом - это регионы генома, которые предрасположены к разрывам двойной цепи ДНК в ответ на онкогенный или внешний репликативный стресс. Онкогенный репликативный стресс инициируется мутациями в генах протеин-киназ, ответственных за ДНК повреждения, что вызывает хромосомную нестабильность в этих регионах, также в этих регионах располагаются около половины всех известных ассоциированных с раком генов [3]. Известны хромосомные маркеры резистентности к препаратам платины [5; 11].

Целью настоящей работы является исследование цитогенетических аномалий лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников с различной чувствительностью к препаратам платины.

Материалы и методы исследований. Обследовано 189 пациенток с аденокарциномой яичников III-IV стадий, которым после оптимальной, субоптимальной и неоптимальной циторедуктивной операции проведены курсы адьювантной химиотерапии препаратами платины. Сформированы группы, исходя из чувствительности пациентов к препаратам платины. Первая группа – платинорезистентные опухоли, пациентки с рецидивом заболевания на протяжении 6 месяцев после окончания лечения (59 пациенток), вторая группа – платинорефрактерные опухоли, пациентки с прогрессированием заболевания на фоне проведения платиновой химиотерапии (44 пациентки), третья группа – платиночувствительные опухоли, пациентки без рецидива заболевания на протяжении 6 месяцев наблюдения после окончания лечения (86 пациенток).

Забор крови для проведения цитогенетического исследования проводили путем венепункции локтевой вены до проведения оперативных вмешательств и терапии.

Для культивирования лимфоцитов периферической крови использовали полумикрометод [6]. Для выращивания лимфоцитов периферической крови использовали среду 199, которая не содержит фолатов и фолиевой кислоты, что является важным для выявления фрагильных сайтов хромосом. Окрашивание препаратов проводили по методике GTG- та GAG-окрашивания.

Хромосомный анализ проводили на системе кариотипирования MetaSystems (Германия) с использованием программы "Ikaros". Было проанализировано не менее 100 метафазных пластинок для каждой пациентки. Анализ хромосом лимфоцитов включал: подсчет числа хромосом в метафазных пластинках, идентификацию хромосом, установление частоты аберрантных клеток (в процентах к общему числу исследованных метафаз), характеристику аберраций хромосом. Анализ хромосом проводили в соответствии с критериями ISCN [7]. Учитывали хроматидные и хромосомные аберрации, а также кариотипически-аномальные клетки (полиплоидия, анеуплоидия). Также учитывали фрагильные сайты хромосом. Цитогенетически фрагильный сайт выявлялся, как пробел или неоднородность в структуре хромосомы.

Полученный цифровой материал подвергали статистической обработке. Достоверными считались расхождения при $P < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. При исследовании кариотипа лимфоцитов периферической крови пациенток с раком яичников наблюдались отличия в количестве и спектре хромосомных аберраций между группами (табл.1). Сравнение общего количества аберрантных клеток показывает, что больше всего аберраций было зафиксировано в группе пациенток с платинорефрактерными опухолями (42,2±8,3%), в группе пациенток с платинорезистентными опухолями этот показатель составил 32,5±6,3%, а в группе пациенток с платиночувствительными опухолями - 16,5±4,4%. В группах пациенток с платинорезистентными и платинорефрактерными опухолями чаще всего встречались аберрации хромосомного типа и анеуплоидия. Аберрации хромосомного типа были преимущественно представлены делециями различных участков хромосом с перестройками, а также дицентриками. Аберрации хроматидного типа наблюдались немного реже и были представлены хроматидными разрывами и ахроматическими пробелами. Очень часто анеуплоидные клетки имели в своем составе дополнительные хромосомы с разнообразными неизвестными перестройками, также нередкой находкой были клетки с околотриплоидным и околотетраплоидным кариотипом.

Хромосомная нестабильность у больных раком характерна не только для клеток

опухолей, но и для лимфоцитов периферической крови, вероятней всего, что происходит трансформация генома лимфоцитов фрагментами опухолевой ДНК [8]. Третья часть обследованных пациенток с раком яичников имела в крови опухолевую ДНК, а также мутацию гена p53, что связывают с низкой выживаемостью пациенток [9]. Известно несколько генетических путей развития рака яичников: мутации в генах опухолевых супрессоров (BRCA1, BRCA2, TP53, RB1), активация онкогенов (BRAF, KRAS, NM1), нарушения в контроле клеточного цикла (ABL1, CCND1, CDK), мутации генов ДНК-репарации (BRIP1, ERCC1, XRCC2, RAD51, CDK-гены), мутации в генах стероидных гормонов (PGR, ESR1, CYP3A4, CYP19A1, SRD5A2) [1, 10]. Мутации генов ДНК-репарации непосредственно способствуют увеличению количества aberrаций хромосомного и хроматидного типа из-за недостаточной активности ферментов репарации и нарушений во взаимодействии с репарируемой ДНК. Мутации генов, контролирующих клеточный цикл приводят к нарушениям веретена деления и появлению полиплоидных и анеуплоидных клеток.

Таблица 1

Хромосомные аномалии лимфоцитов периферической крови у больных раком яичников в зависимости от чувствительности к препаратам платины

Группа (кількість обстежених)	Кількість метафаз	Аберантні клітини, %	Частота абераций хромосомного типу, %	Частота абераций хромати дного типу, %	Частота анеуплоїдії (гіпердиплоїдії), %
I платинорезистентные опухоли (59)	5900	32,5±6,3	9,6±3,3	4,5±1,9	19,4±4,5
II платинорефрактерные опухоли (44)	4400	42,2±8,3	8,5±3,1	5,4±2,3	28,3±6,3
III платиночувствительные опухоли (86)	8600	16,5±4,4	4,5±1,7	2,5±0,8	9,5±2,3

При исследовании хромосом у больных раком яичников были обнаружены следующие хромосомные сайты: в группе с платинорефрактерным раком яичников - FRA(1)(q1.2); FRA (1)(p3.3-3.4), FRA (3)(q2.3-2.4), FRA(4)(q3.1-3.2), FRA(8)(q24), FRA (5)(q2.3-3.1), FRA(7)(q31-32), FRA(17)(q12-13); в группе с платинорезистентным раком яичников - FRA(1)(q1.2); FRA (5)(q3.1); FRA (7)(q3.1); FRA (8)(q2.4); FRA (17)(q1.2-1.3); в группе с платиночувствительным раком яичников - FRA(6)(q2.3-2.4), FRA(3)(p14-15), FRA(3)(q21), FRA (11)(q2.2-2.3), FRA (12)(q2.3-2.4) (табл.2).

Всего у пациенток с раком яичников выявлено 14 хромосомных сайтов, 12 из которых по расположению на хромосоме могут совпадать с классифицированными. 10 хромосомных сайтов относятся к общим хромосомным сайтам (обнаруживаются при репликативном стрессе), а 2 хромосомных сайта принадлежат к редким хромосомным сайтам (выявляются при дефиците фолатов) (рис.1, 2). Большинство обнаруженных хромосомных сайтов являются общими, такие хромосомные сайты выявляются в условиях внешнего (воздействие мутагенов) либо внутреннего (онкогенного) репликативного стресса. Общие хромосомные сайты – это участки генома, предрасположенные к разрывам двойной цепи ДНК. При раке разрывы в регионах общих хромосомных сайтов происходят на ранних стадиях. Онкогенный репликативный стресс вызывается мутациями в генах протеин-киназ, ответственных за ДНК-повреждения, что приводит к хромосомной нестабильности в регионах общих хромосомных сайтов. Именно в регионах общих хромосомных сайтов при раке происходит инициация хромосомной нестабильности с массивной аккумуляцией локальных хромосомных перестроек в одиночных точках (хромотрипис или разрушение хромосом), амплификация онкогенов, удаление опухолевых супрессоров, интеграция вирусов в геном [3, 4].

Хромосомная локализация некоторых обнаруженных нами хромосомных сайтов совпадает с расположением известных цитогенетических маркеров платинорезистентности

при раке яичников – это хромосомные регионы 1q (хромосомные вставки), 8q22-qter(хромосомные вставки) [5]. Большинство обнаруженных фрагильных сайтов совпадают с известными цитогенетическими аномалиями в опухолях при раке яичников (таб.2).

Таблица 2

Фрагильные сайты, обнаруженные у больных раком яичников

Хромосомный фрагильный регион	Классифицированный фрагильный сайт	Тип фрагильного сайта	Локусы потери гетерозиготности в опухолях при РЯ	Гены, ассоциированные с РЯ	Наличие у пациенток с РЯ
1q1.2	FRA1J	Общий			ПР, ПРЗ
1p3.3-3.4					ПР
3p1.4-15	FRA3B	Общий	3p, 3p1.4 (Zounis et al., 1998)	FNIT (опухолевый супрессор)	ПЧ
3q2.1	FRA3F	Общий	инсерции 3q1.3-2.4(Micci F. et al., 2014)		ПЧ
3q2.3-2.4			инсерции и амплификации 3q2.3, 3q2.4-2.5(Micci F. et al., 2014)		ПР
4q3.1-3.2	FRA4C	Общий	Делеции 4q2.2-3.1(Micci F. et al., 2014)		ПР
5q3.1	FRA5C	Общий		TCF7(ген фактора транскрипции 7)	ПР, ПРЗ
6q2.3-2.4	FRA6E	Общий	Делеции 6q2.4-2.7 (Colitti et al., 1998; Micci F. et al., 2014)		ПЧ
7q3.1	FRA7G	Общий	7q3.1(Koike et al., 1997; Micci F. et al., 2014)	MET (протонкоген), WNT2 (ген белка-регулятора дифференцировки клеток)	ПР, ПРЗ
7q3.2	FRA7H	Общий	7q3.2 (Micci F. et al., 2014)		ПР
8q2.4	FRA8C	Общий	инсерции и амплификации 8q2.4(Micci F. et al., 2014; Braem M.G. et al. 2011; Bolton K.L., 2012)		ПР, ПРЗ
11q2.2-2.3	FRA11G	Общий	1q22-23 (Koike et al., 1999)	СВЛ6 (ген сигнального клеточного белка, мутирует при многих раках), ZBTB16 (ген, кодирующий участок белка, участвующего в контроле клеточного цикла)	ПЧ
12q2.3-2.4	FRA12C FRA12D	Редкий Редкий	делеции 12q23ter(Hatta et al., 1997; Micci F. et al., 2014)		ПЧ
17q1.2-1.3			делеции 17q12-21 (Villeneuve et al.; Micci F. et al., 2014)	BRCA1 (опухолевый супрессор)	ПР, ПРЗ

ПЧ – платиночувствительные опухоли

ПР – платинорефрактерные опухоли

ПРЗ – платинорезистентные опухоли

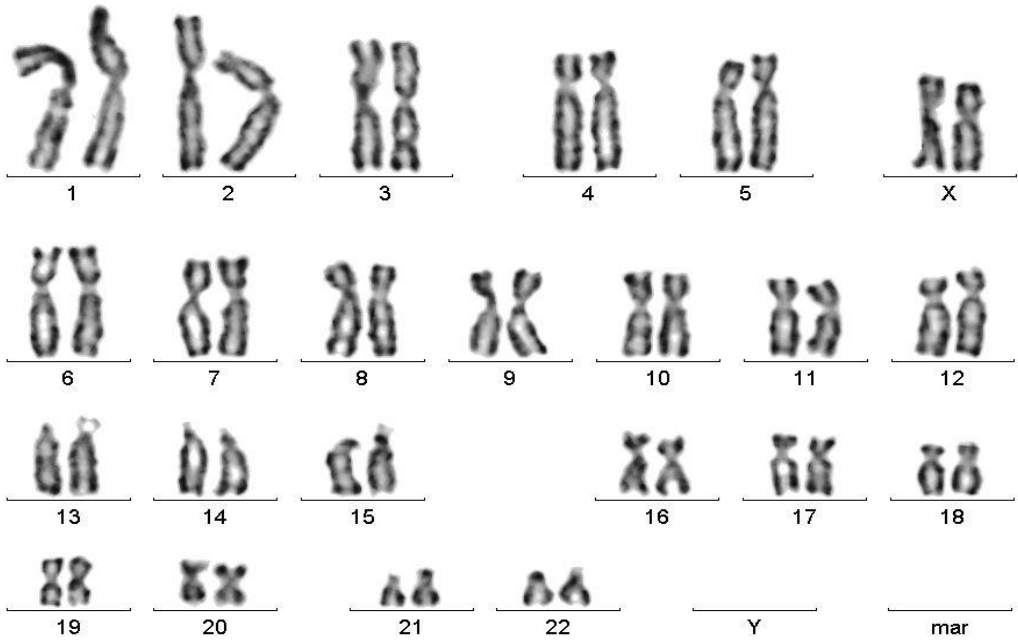


Рис. 1. Кариотип пациентки с раком яичников 46,XX; FRA(1)(q1.2), FRA(3)(q2.3-2.4)

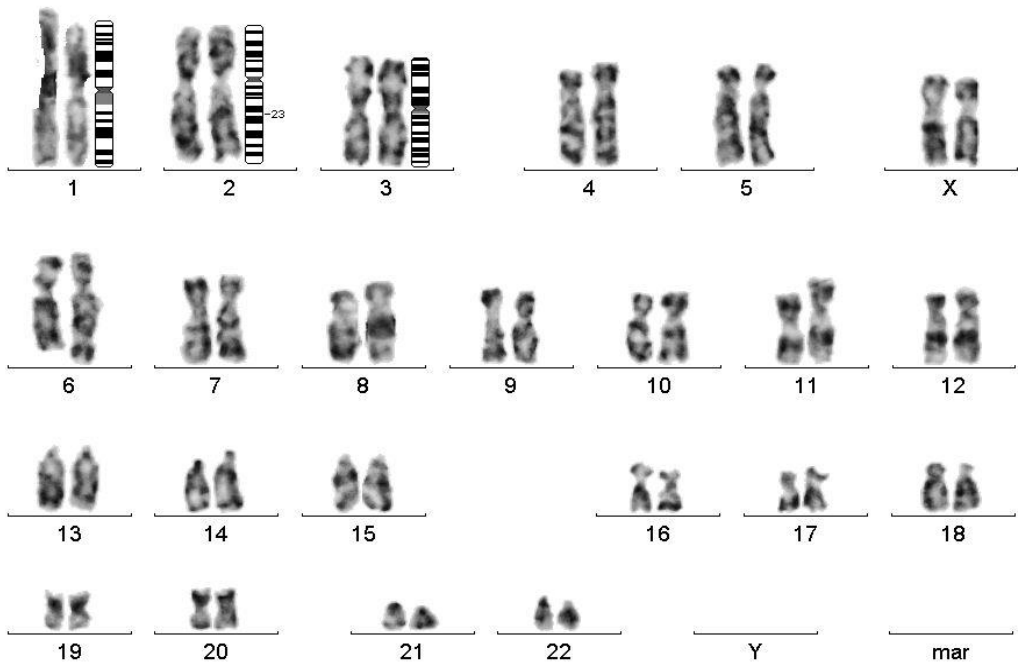


Рис. 2. Кариотип пациентки с раком яичников 46,XX; FRA(6)(q2.3-2.4)

При анализе цитогенетических аномалий, выявленных в разных группах больных раком яичников, выявлено наибольшее количество aberrантных клеток в группе платинорефрактерных опухолей ($42,2 \pm 8,3\%$), по сравнению с группой платинорезистентных опухолей ($32,5 \pm 6,3\%$) и платиночувствительных опухолей ($16,5 \pm 4,4\%$). Значительное увеличение количества хромосомных aberrаций в лимфоцитах периферической крови больных раком яичников может сигнализировать о серьезных нарушениях в организме пациента, в частности, в иммунной и репаративной системах и неблагоприятном прогнозе. В группе платиночувствительных опухолей наблюдается хорошая выживаемость пациенток и более благоприятный прогноз.

При исследовании спектра фрагильных сайтов хромосом лимфоцитов периферической крови больных раком яичников обнаружены некоторые фрагильные сайты, которые встречались как в группе с платинорефрактерными опухолями, так и в группе с платинорезистентными опухолями (FRA(1)(q1.2); FRA (5)(q3.1); FRA (7)(q3.1); FRA (8)(q2.4); FRA (17)(q1.2-1.3)). В группе с платиночувствительными опухолями наблюдался другой спектр фрагильных сайтов: FRA(6)(q2.3-2.4), FRA(3)(p14-15), FRA(3)(q21), FRA (11)(q2.2-2.3), FRA (12)(q2.3-2.4). Некоторые хромосомные регионы фрагильности, обнаруженной нами, совпадает по расположению с цитогенетическими маркерами платинорезистентности, обнаруженными в опухолях(1q, 8q22-qter). Регионы фрагильных сайтов, найденных нами, совпадают по локализации с хромосомными перестройками, найденными в опухолях при раке яичников. Именно в регионах общих фрагильных сайтов при раке происходит инициация хромосомной нестабильности с массивной аккумуляцией локальных хромосомных перестроек в одиночных точках (хромотриписис или разрушение хромосом). Всего выявлено 14 фрагильных сайтов, 12 из которых по расположению на хромосоме совпадают с классифицированными. 10 фрагильных сайтов относятся к общим фрагильным сайтам, а 2 фрагильных сайта принадлежат к редким фрагильным сайтам. В регионах фрагильных сайтов находятся гены, принимающие участие в процессе канцерогенеза при раке яичников: опухолевые супрессоры FHIT и BRCA1, протоонкоген MET, ген белка контроля клеточного цикла ZBTB16, TCF7, WNT2, CBL6.

Хромосомную нестабильность и наличие определенных фрагильных сайтов хромосом можно рассматривать, как маркеры платиночувствительности у больных раком яичников.

Выводы:

1. Нами выявлены различные спектры фрагильных сайтов хромосом у больных раком яичников. В группе больных с платинорефрактерными опухолями выявлены следующие фрагильные сайты: FRA(1)(q1.2); FRA (1)(p3.3-3.4), FRA (3)(q2.3-2.4), FRA(4)(q3.1-3.2), FRA(8)(q24), FRA (5)(q2.3-3.1), FRA(7)(q31-32), FRA(17)(q12-13). В группе больных с платинорезистентными опухолями обнаружены такие фрагильные сайты: FRA(1)(q1.2); FRA (5)(q3.1); FRA (7)(q3.1); FRA (8)(q2.4); FRA (17)(q1.2-1.3). В группе платиночувствительных опухолей наблюдался совершенно иной спектр фрагильных сайтов хромосом: FRA(6)(q2.3-2.4), FRA(3)(p14-15), FRA(3)(q21), FRA (11)(q2.2-2.3), FRA (12)(q2.3-2.4).

2. Нами обнаружена достоверная позитивная корреляция между наличием цитогенетических нарушений у больных раком яичников и чувствительностью злокачественных опухолей яичников к химиотерапии препаратами платины. Aberrантные клетки встречались достоверно чаще ($P < 0,05$) в группе платинорефрактерных больных раком яичников ($42,2 \pm 8,3\%$), чем в группе платинорезистентных больных ($32,5 \pm 6,3\%$) и группе платиночувствительных больных ($16,5 \pm 4,4\%$).

3. Нами выявлено 14 фрагильных сайтов, 12 из которых совпадают с классифицированными, 10 фрагильных сайтов являются общими фрагильными сайтами, а 2 фрагильных сайта принадлежат к редким фрагильным сайтам. Регионы фрагильных сайтов, найденных нами, совпадают по локализации с хромосомными перестройками, обнаруженными в опухолях при раке яичников и содержат гены, участвующие в развитии рака яичников.

Литература

1. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных. – СПб.: Фолиант, 2009. – 333 с.
2. Дубинина В. Г., Рыбин А. И., Кузнецова О. В., Морозюк О. Н. Активность белка p53 у больных раком яичников в зависимости от чувствительности к препаратам платины // Клиническая онкология. – 2015.- № 4. - С. 1-4.
3. Захаров А. Ф., Бенюш В. А., Кулешов Н. П., Барановская Л. И. Хромосомы человека. Атлас.—М.: Медицина, 1982. — 263 с.
4. Лихтенштейн А. В., Потапова Г. И. Генетические дефекты как маркеры опухолевого роста // Молекулярная биология. - 2003. - Т. 37.- №2. - С.181-193.
5. Онкогинекологія: навч. Посібник /В. Г. Дубініна, А. І. Рибін, Н. В. Тюєва, О. В. Лукянчук; за ред. В. Г. Дубініної. – Одеса, ОНМедУ, 2013. – 200 с
6. Bolton K.L., Ganda C., Berchuck A. et all. Role of common genetic variants in ovarian cancer susceptibility and outcome: progress to date from the ovarian cancer association consortium(OCAC) // J.Internal Medicine. - 2012. – Vol. 271. - P. 366 - 378.
7. Braem M. G., Schouten L. J., Peeters P. H. et all. Genetic susceptibility to sporadic ovarian cancer: a systematic review // Biochim.Biophys. Acta. – 2011. – Vol. 1816. - P.132 - 146.
8. Geogakilas A. G., Tsantoulis P., Kotsinas S., et all. Are common fragile sites merely structural domains or highly organized "functional" units susceptible to oncogenic stress?// Cell Mol. Life Sci. – 2014. Vol 71. P. 4519 - 4544.
9. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer L. G., McGowan - Jordan J., Schmid M. – 2013.- Basel: Karger. - 140 p.
10. Osterberg L., Levan K., Partheen K., et all. Predictive markers of chemotherapy resistance in stage III ovariaiv serous carcinomas//BMC Cancer. – 2009.- Vol. 368. – N 9. - P. 2407 - 2409.
11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman. Springer Science + Business Media, 2009. – 408 p.
12. Ozeri-Galai E., Tur-Sinai M., Bester A.S. et all. Interplay between genetic and epigenetic factors governs common fragile site instability in cancer//Cell Mol. Life Sci. – 2014. – Vol. 71. - P.4495 - 4506.
13. Swisher E.M., Wollan M., Mahtani S.M. et all. Tumor-specific p53 sequences in blood and peritoneal fluid of woman with epithelial ovarian cancer//Am.J.Obstet.Gynecol. - 2005. - Vol. 193. - P.662 - 667.

References

1. Vinokurov V. L. Ovarian cancer:laws of metastatic spread and choice of the patients' treatment. – StPetersburg:: Foliant, 2009. – 333 p. (Rus.).
2. Dubinina V. G., et al. Protein p53 aactivity in ovarian cancer patients depending on sensitiivity to platinum medications // Clinical oncology.- 20015.- №4. - P. 1-4 (Rus.).
3. Zakharov . A. F. et al. Human chromosomes. Atlas. — Moscow: Medicine, 1982. — 263 p. (Rus.).
4. Likhtenstein A. V., Potapova G. I. Genetic defects as markers of tumor growth /Molecular biology. - 2003.- Vol.37.- № 2.- P.181 – 193 (Rus.).
5. Oncological gynecology: Study guide / V. G. Dubinina et al.. – Odessa, Odessa National medical University, 2013. – 200 p (Ukr.).
6. Bolton K.L., Ganda C., Berchuck A. et all. Role of common genetic variants in ovarian cancer susceptibility and outcome: progress to date from the ovarian cancer association consortium(OCAC)//J.Internal Medicine.-2012. – Vol. 271.- P. 366 - 378.
7. Braem M.G., Schouten L.J., Peeters P.H. et all. Genetic susceptibility to sporadic ovarian cancer: a systematic review//Biochim.Biophys. Acta. – 2011.- Vol.1816. - P.132 - 146.
8. Geogakilas A.G., Tsantoulis P., Kotsinas et all. Are common fragile sites merely structural domains or highly organized "functional" units susceptible to oncogenic stress?// Cell Mol. Life Sci. – 201. – Vol. 71.- P.4519 - 4544.
9. ISCN. An International System for Human Cytogenetic Nomenclature. Shaffer L.G., McGowan-Jordan J., Schmid M. – 2013.- Basel: Karger.- 140 p.
10. Osterberg L., Levan K., Partheen K. et all. Predictive markers of chemotherapy resistance in stage III ovariaiv serous carcinomas//BMC Cancer.-2009. – Vol. 9. - P. 2407 - 2409.

11. Ovarian Cancer, Second Edition / ed. by M. Sharon Stack, David A. Fishman, 2009.-. Sprunger Science + Business Media. – 408 p.

12. Ozeri-Galai E., Tur-Sinai M., Bester A.S. Interplay between genetic and epigenetic factors governs common fragile site instability in cancer// Cell Mol. Life Sci. – 2014.- Vol 71.- P. 4495 - 4506.

13. Swisher E. M., Wollan M., Mahtani S. M. Tumor-specific p53 sequences in blood and peritoneal fluid of woman with epithelial ovarian cancer//Am.J.Obstet.Gynecol. - 2005. – Vol. 193. - P.662 - 667.

Работа поступила в редакцию 23.12.2015 г.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования.

УДК 616.12-008.313.2-085.273.53: 616-005.1

Ю. В. Ковбаснюк

КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩІ ФАКТОРИ РИЗИКУ МАЛИХ КРОВОТЕЧ НА ТЛІ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ПОСТІЙНОЮ ФОРМОЮ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ ТА РІЗНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

Summary. Kovbasiuk Yu. V. **CLINICALLY SIGNIFICANT RISK FACTORS OF SMALL BLEEDING ON ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH PERMANENT FORM OF ATRIAL FIBRILLATION AND DIFFERENT BODY WEIGHT.**

– *A. A. Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine.* **The objective:** to determine prognostically significant risk factors of small bleeding in patients with atrial fibrillation (AF) on warfarin therapy, depending on variety of body mass index (BMI) and parameters of blood coagulation. **Materials and methods:** 75 patients with AF and divided into groups depending on BMI: group I - normal body mass (n=21), II - overweight (n=22). In the III group included 32 patients with obesity, which were further divided into subgroups depending on degree of obesity. For revealing significant laboratory factors in the development of small bleeding and monitoring the effectiveness of warfarin therapy were determined parameters of platelet and plasma fibrinolytic hemostasis. **Results:** Prognostic important risk factors of small hemorrhages in patients with AF and concomitant obesity who receive warfarin is the value of the BMI over 40 kg/m², and in patients with AF and normal BMI amount of small bleeding increases during the spring period of the year and when the values of INR outside of 2-3. Regardless of the BMI level of AT III ≥ 130% was associated with an increased risk of bleeding. **Conclusion:** Patients with AF and III degree obesity, who receive warfarin are group of high risk of bleeding, patients with BMI < 23 kg/m² or BMI 35-40 kg/m² are the group at moderately high risk. The AT III level ≥ 130% is associated with an increased risk of hemorrhagic complications during warfarin therapy, so it's appropriate to recommend to the list of mandatory control studies.

Key words: atrial fibrillation, minor bleeding, overweight, obesity, warfarin.

Реферат. Ковбаснюк Ю. В. **КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА МАЛЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТОЯННОЙ ФОРМОЙ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ И РАЗЛИЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА.** - *Національний медичний університет ім. А. А. Богомольця, Київ.* **Цель исследования:** Выделить прогностически значимые факторы риска малых кровотечений у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) на фоне терапии