



УДК 618.14-006.882.004

© 2007

В. Е. Орел, Н. П. Ціп, Л. І. Воробйова, Н. М. Дзятковська,
А. В. Романов, Ю. Г. Мельник

Нелінійна динаміка емісії крові хворих на пухлини трофобласта

(Представлено членом-кореспондентом НАН України В. Л. Ганулом)

For the profound understanding of the etiology of uterine choriocarcinoma, a study of peculiarities of the non-linear dynamics of blood emission in patients with trophoblastic tumors is undertaken. In patients with hydatidiform mole with spontaneous remission, the spread parameter of phase diagrams of blood emission differs from that in patients with postmolar trophoblastic tumors and choriocarcinoma. For spontaneous chemiluminescence of blood serum, it was, respectively, by 21 and 6% lower, whereas it was, respectively, by 21 and 25% higher for the mechanoemission of whole blood. Relatively healthy women had the index of blood mechanoemission by 42% lower than patients with hydatidiform mole with spontaneous remission. In pragmatic aspect, the above peculiarities can be used for the diagnostics and prognosis of the course of trophoblastic tumors and to promote a better understanding of mechanisms of pathogenesis of choriocarcinoma.

Спільною ознакою ембріо- та онкогенезу є розвиток новоутворення з клітин у дорослому організмі. Проблема взаємовідношень ембріо- та онкогенезу становить інтерес не тільки з позиції виявлення загальнобіологічних закономірностей, але має важливий клінічний аспект. При проведенні паралелей між ембріо- та онкогенезом особливу увагу викликає трофобластична хвороба вагітності (ТХВ). Вона пов'язана з фізіологічними або патологічними вагітностями та об'єднує групу доброякісних і злоякісних новоутворень трофобласта. Поняття ТХВ включає повний міхуровий занос (МЗ), частковий МЗ, інвазивний МЗ, хоріокарциному (ХК), пухлини плацентарного ложа та епітеліодні трофобластичні пухлини [1]. Прийнято вважати МЗ доброякісною формою ТХВ, що, будучи потенційно злоякісним станом (метастазує в 5% випадків), може перероджуватися в істинно злоякісну пухлину — ХК [2]. У більшості випадків після евакуації МЗ настає спонтанна ремісія і хворі не потребують спеціального лікування. Постміхурові трофобластичні пухлини ТХВ, ініційовані МЗ, розвиваються в 16% випадків після повного МЗ та в 0,5% випадків після часткового МЗ [3]. Малігнізація процесу спостерігається в 1,7% випадків після повного МЗ та в 0,2% випадків після часткового МЗ [4].

Явище нелінійної динаміки (хаосу) в онкогенезі відносять до порушення обмеженої випадковості детермінованих подій і асоціюють із зменшенням самоорганізації біологічних структур на різних ієрархічних рівнях. Таку ж закономірність ми спостерігаємо при ТХВ, яку більшість дослідників розглядають як послідовний ланцюг біологічно взаємозв'язаних захворювань — МЗ, постміхурових трофобластичних пухлин та ХК. При МЗ (першій ланці у ланцюгу порушення самоорганізації) відбувається тільки гіперплазія ворсин хоріона, тоді як при ХК (останній ланці у ланцюгу порушення самоорганізації) епітеліальні клітини ворсин хоріона перебувають у стані дифузної атипової проліферації. Тобто має місце наростання стохастичних явищ в детермінованих хаотичних процесах на клітинному рівні [5].

Одними з онкогенних подій, що ініціюють розвиток пухлин, можуть бути генетичні порушення, обумовлені так званим явищем “генетичного хаосу” [6]. Повний МЗ є патогенезом цілковито батьківського походження (материнські хромосоми або відсутні або інактивовані) і, як правило, гомозиготний (46XX або 46XY). Частковий МЗ є результатом поліспермії — запліднення нормальної яйцеклітини двома сперматозоїдами і, за даними літератури [7], тільки триплоїдний (69XXY або 69XYU). Для діагностики молекулярно біологічних порушень використовують різні біологічні маркери, що відповідають за злякисну трансформацію трофобласта. Так, злякисна трансформація трофобласта на відміну від МЗ відзначається істотною експресією та ініціацією просторового хаосу гена-супресора клітинного циклу p16, розташованого на 9-й хромосомі в ядрах плаценти [8].

Існує уявлення про квантовий хаос, який теоретично визначається існуванням імовірного опису квантової системи [9]. Експериментальна оцінка хаосу на квантовому рівні медико-біологічних об'єктів можлива за допомогою нелінійного аналізу часових сигналів емісії крові на основі реєстрації явищ спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ) сироватки крові та механоемісії (МЕ) цільної крові. СХЛ сироватки крові відносять до рівноважних випромінювань, які виникають внаслідок релаксації електроннозбуджених станів атомів та молекул, що були хімічно активовані при проходженні вільнорадикальних окисних реакцій [10]. На протилежність цьому МЕ крові відносять до деградаційних процесів, які ініціюються внаслідок механохімічних вільнорадикальних окисних реакцій [11].

Спираючись на вищезазначене, можна припустити, що для поглибленого розуміння етіології ХК на квантовому рівні доцільним є вивчення особливостей нелінійної динаміки емісії крові у хворих на ТХВ.

Для виконання поставленої мети було обстежено 36 пацієнток з морфологічно верифікованою ТХВ та 5 умовно здорових жінок віком від 18 до 51 року (середній вік 33 ± 3). I групу складала 10 пацієнток з постміхуровими трофобластичними пухлинами, II групу — 10 пацієнток з ХК, III групу — 11 пацієнток з МЗ, у яких настала спонтанна ремісія, IV групу — 5 умовно здорових жінок.

СХЛ сироватки крові вимірювали на хемілюмінометрі ХЛМ1Ц-01 (Україна) згідно з методикою, яка описана у роботі [12]. МЕ крові реєстрували на аналізаторі механоемісії ТРА-3 (Україна) згідно з методикою, що описана у роботі [13]. У кожній пацієнтки досліджували по сім проб.

Нелінійну динаміку СХЛ сироватки крові та МЕ цільної крові вивчали за допомогою параметра S розходження періодограм [11], який визначали за формулою

$$S(\Phi) = \int_{x_{\min}}^{x_{\max}} (y_{\max}(x) - y_{\min}(x)) dx, \quad (1)$$

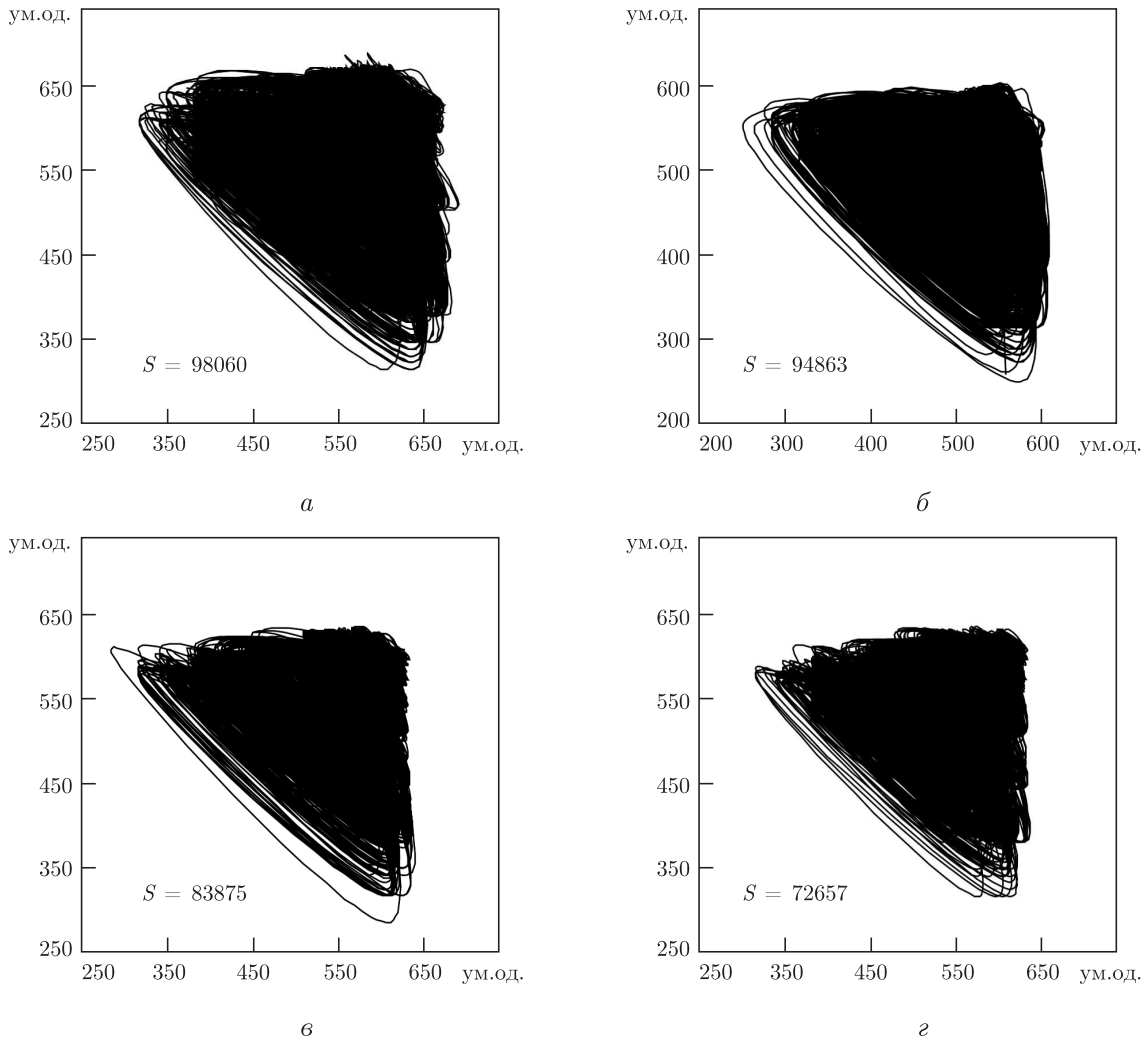


Рис. 1. Типові фазові траєкторії СХЛ цільної крові пацієток з трофобластичною хворобою вагітності: *а* — постміхурові трофобластичні пухлини; *б* — хоріокарцинома; *в* — міхуровий занос зі спонтанною ремісією; *г* — умовно здорові жінки

де $\Phi = \{(x, y) \mid x = \varphi(t), y = \psi(t), t \in [\theta_1, \theta_2]\}$ — фазова діаграма досліджуваного процесу, причому функції φ і ψ неперервно диференційовані на відрізку $[\theta_1, \theta_2]$, $x_{\min} = \min_{t \in [\theta_1, \theta_2]} \varphi(t)$, $x_{\max} = \max_{t \in [\theta_1, \theta_2]} \varphi(t)$, $y_{\min}(x) = \min_{t \in \varphi^{-1}(x) \cap [\theta_1, \theta_2]} \psi(t)$, $y_{\max}(x) = \max_{t \in \varphi^{-1}(x) \cap [\theta_1, \theta_2]} \psi(t)$. Параметр розходження фазової траєкторії розраховували за допомогою оригінальної програми “SPREAD” у мовному середовищі Delphi 7.0(© Borland Software Corporation, 1983–2002).

Закон нормального розподілу вибірок перевіряли за допомогою статистичних тестів Колмогорова-Смирнова. Для перевірки статистичної значущості отриманих даних використовували параметричний критерій t Стьюдента за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0 (StatSoft, США).

Типові фазові діаграми СХЛ сироватки крові та МЕ цільної крові пацієток досліджуваних груп зображені на рис. 1, 2 відповідно, а результати розрахунків параметра розходження S фазових діаграм СХЛ сироватки крові та МЕ крові наведені в табл. 1.

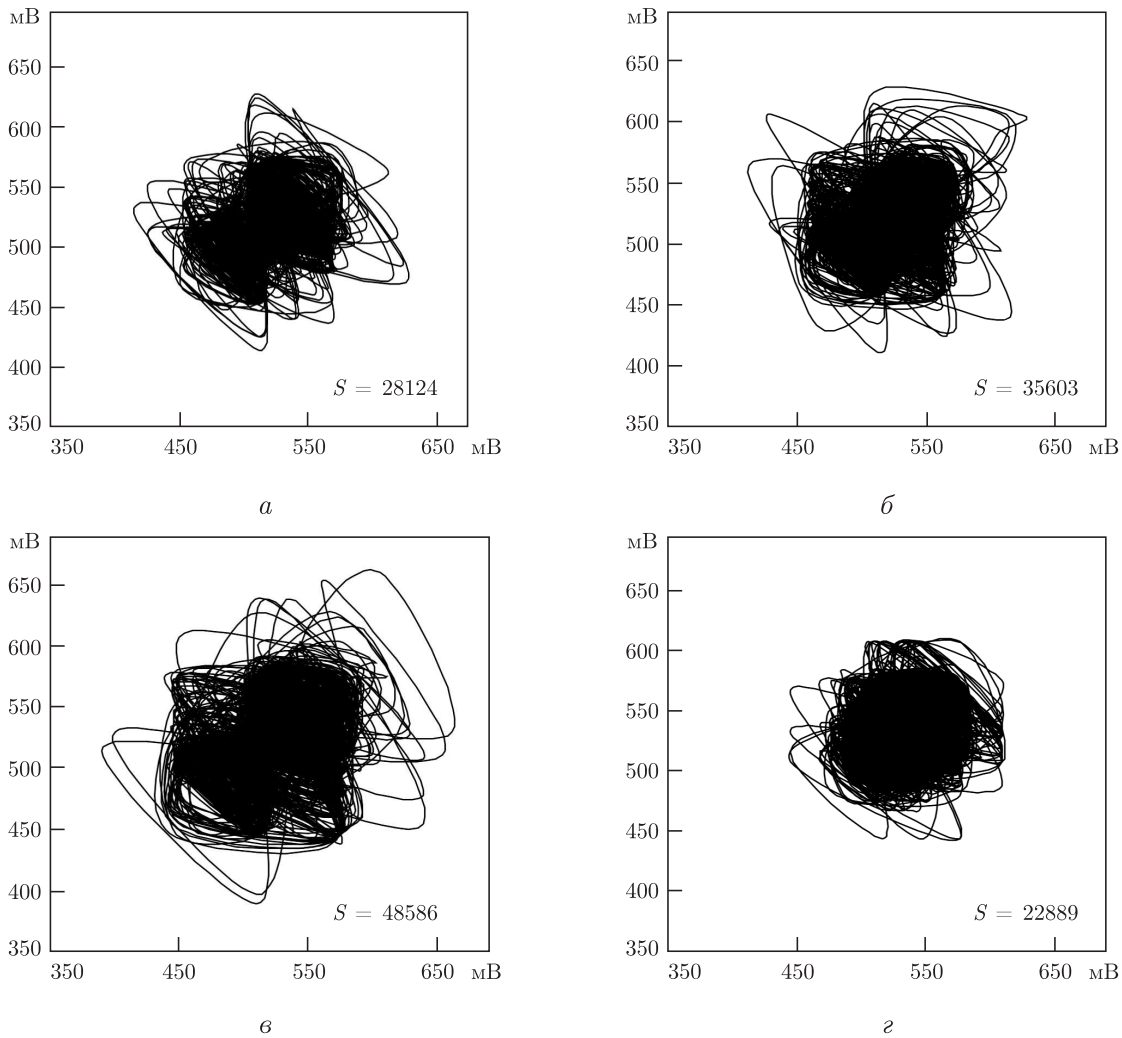


Рис. 2. Типові фазові траєкторії МЕ цільної крові пацієнток з трофобластичною хворобою вагітності: *a* — постміхурові трофобластичні пухлини; *б* — хоріокарцинома; *в* — міхуровий занос із спонтанною ремісією; *г* — умовно здорові жінки

Аналіз отриманих даних свідчить про те, що у хворих з МЗ зі спонтанною ремісією параметр розходження S фазових діаграм емісії крові відрізнявся від аналогічного показника у пацієнток з постміхуровими трофобластичними пухлинами та ХК. Якщо для СХЛ сироватки крові він був відповідно на 21 та 6% нижчим, то для МЕ крові він був відповідно

Таблиця 1. Параметр розходження S фазових діаграм емісії крові хворих на ТХВ, ум. од., $M \pm m$

Номер групи	Група обстежених	СХЛ сироватки крові	МЕ цільної крові
I	Постміхурові трофобластичні пухлини	$99080 \pm 5799^{*,**}$	$37427 \pm 1905^{*,**}$
II	Хоріокарцинома	$91147 \pm 3439^{**}$	$36338 \pm 1173^{*,**}$
III	Міхуровий занос (хворі зі спонтанною ремісією)	83369 ± 3458	$45359 \pm 4544^{**}$
IV	Умовно здорові жінки	78162 ± 1382	$26672 \pm 2050^*$

*Статистично значуща різниця по відношенню до групи хворих з МЗ зі спонтанною ремісією, $p < 0,05$.

**Статистично значуща різниця по відношенню до групи умовно здорових жінок, $p < 0,001$.

на 21 та 25% вищим. Умовно здорові жінки мали на 42% нижчий показник МЕ крові, ніж хворі з МЗ зі спонтанною ремісією.

Таким чином, згідно з отриманими даними, у сироватці крові хворих з МЗ зі спонтанною ремісією та в умовно здорових жінок нелінійна динаміка сигналів СХЛ сироватки крові характеризується істотним зменшенням стохастичних процесів. У МЕ крові хворих з МЗ зі спонтанною ремісією, навпаки, спостерігається збільшення стохастичної складової у нелінійній динаміці сигналів у порівнянні з аналогічним показником у хворих з постміхуровими трофобластичними пухлинами, ХК та умовно здорових жінок. Можливо, ці відмінності обумовлені як особливостями нелінійної динаміки сигналів емісії крові в ланцюгах мережі біологічних взаємозв'язків при різних формах ТХВ, так і різними фізико-хімічними механізмами ініціювання ХЛ та МЕ крові.

Вищезазначена гіпотеза про те, що МЗ, постміхурові трофобластичні пухлини та ХК є послідовними ланками єдиного патологічного процесу, сприймається рядом вчених неоднозначно. Так, існує припущення [14], що ХК не завжди виникає з тієї ж лінії клітин, що і МЗ, а може розвиватися з іншого гетерогенного пулу. Якщо взяти до уваги дані роботи [11], згідно з якими стохастичні процеси сигналів МЕ крові інтегрально відображають ступінь хаотизації (гетерогенезації) елементарних процесів на молекулярному рівні в організмі, то отримані нами результати якраз свідчать про імовірність виникнення ХК з іншого, ніж МЗ, гетерогенного пулу клітин, а також про можливість малігнізації клітин МЗ. Тобто може мати місце рівноправне існування двох вищезазначених гіпотез патогенезу етіології ХК матки.

В прагматичному аспекті відмічені особливості можуть бути використані як для прогнозу перебігу МЗ, так і сприяти у перспективі кращому розумінню патогенезу ХК, а отже, покращенню і вдосконаленню лікувальних програм ТХВ.

1. *Руководство* Дьюхерста по акушерству и гинекологии для последипломного обучения / Под ред. Ч. Р. Уитфилда. – Москва: Медицина, 2003. – 795 с.
2. *Genest D. R., Berkowitz R. S., Fisher R. A. et al.* Gestational trophoblastic disease // World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumors of the Breast and Female Genital Organs / Eds. F. A. Tavassoli, P. Devilee. – Lyon: IARC Press, 2003. – P. 250–256.
3. *Sebire N. J., Foskett M., Paradinas F. J. et al.* Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin // *Lancet*. – 2002. – **359**. – P. 2165–2166.
4. *Matsui H., Lizuka Y., Sekiya S. et al.* System for registering gestational trophoblastic disease in Chiba Prefecture in the past 20 years // *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. – 1996. – **48**, No 3. – P. 199–205.
5. *Орел В. Е., Галахін К. О., Козаренко Т. М. та ін.* Хаос та пухлини трофобласта // Доп. НАН України. – 2005. – № 8. – С. 186–190.
6. *Galín G. A., Vasilescu C., Negrini M. et al.* Genetic chaos and antichaos in human cancer // *Med. Hypotheses*. – 2003. – **60**, No 2. – P. 258–262.
7. *Genest D. R., Ruiz R. E., Weremowicz S. et al.* Do nontriploid partial hydatidiform moles exist? A histologic and flow cytometric reevaluation of nontriploid specimens // *J. Reprod. Med.* – 2002. – **47**. – P. 363–368.
8. *Wei-Cheng X., Kelvin C., Hui-Chen F. et al.* Cheung promoter hypermethylation of multiple genes in hydatidiform mole and choriocarcinoma // *J. Mol. Diagnostics*. – 2004. – **6**. – P. 326–334.
9. *Пригожин И., Стенгерс И.* Время, хаос, квант. – Москва: Прогресс, 1999. – 268 с.
10. *Воейков В. Л.* Регуляторные функции активных форм кислорода в крови и водных модельных системах: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Москва, 2003. – 49 с.
11. *Орел В. Э.* Хаос и рак, механохимия, механоэмиссия. – Киев: АОЗТ “Телеоптик”, 2002. – 296 с.
12. *Барабой В. А., Орел В. Э., Карнаух И. М.* Перекисное окисление и радиация. – Киев: Наук. думка, 1991. – 256 с.

13. *Orel V.E., Romanov A.V., Dzyatkovskaya N.N. et al.* The device and algorithm for estimation of the mechanoemission chaos on blood of patients with gastric cancer // *Med. Eng. & Phys.* – 2002. – **24**. – P. 365–371.
14. *Roberts D.J., Mutter G.L.* Advances in the molecular biology of gestational trophoblastic disease // *J. Reprod. Med.* – 1994. – **39**, No 3. – P. 201–207.

Інститут онкології АМН України, Київ

Надійшло до редакції 28.03.2007