

АКТИВНІСТЬ КАСПАЗ ПЛАЗМ КРОВІ У
ЖІНОК З ДОБРОЯКІСНИМИ ТА
ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ

Ключові слова: доброякісні та злоякісні пухлини яєчників, каспази, спадковий анамнез.

Резюме. Вивчена активність цистеїнових протеаз (каспаз) у плазмі крові жінок з доброякісними та злоякісними пухлинами яєчників залежно від обтяженості онкологічного анамнезу. Дослідження поглиблює наші уявлення про патогенетичні особливості протікання ефекторної фази апоптозу при спадкових та неспадкових пухлинах яєчників.

Вступ

Рак яєчників є складною проблемою гінекології в зв'язку з труднощами діагностики та ранній стадії. На сьогодні 75-80% хворих на рак цієї локалізації поступають на лікування у запущеній III-IV стадії [2,4].

Незважаючи на широкий спектр досліджень раку яєчників деякі важливі питання залишаються не вирішеними [4]. Серед них особливу увагу привертає вивчення схильності до розвитку раку і оцінка індивідуального ризику виникнення онкологічної патології, що у теперішній час є пріоритетним напрямком досліджень в онкології [1].

Останні роки цією проблемою все більше цікавляться генетики. Це пов'язано з тим, що особливості патогенезу доброякісних та злоякісних пухлин яєчників визначаються ендегенними факторами, ендокринно-метаболічними порушеннями та генетичною (спадковою) обумовленістю. Тому перспективним напрямком розвитку гінекології є вивчення ролі генетичного фактору в патогенезі та особливостях клінічного перебігу пухлин яєчників [5,6,7].

Враховуючи, що останнім часом з'являється все більше наукових повідомлень про роль порушень механізмів апоптозу на генетичному рівні, доцільно було дослідити в крові у жінок зміни при пухлинах яєчників таких чинників апоптозу, як каспази. Каспази (цистеїнові протеази) беруть основну участь в ефекторній фазі апоптозу - демонтажі клітинних структур. На сьогоднішній день у людини ідентифіковано 14 видів каспаз, які за своїми функціональними особливостями розподіляються на три групи [6,8]:

" активатори цитокінів (каспази 1,4,5,13);

" каспази - індуктори активації ефекторних каспаз (каспази 2,8,9,10);

" власне ефекторні каспази - виконувачі апоптозу (каспази 3,6).

У нашому дослідженні ми вивчали активність у плазмі крові каспаз 1,3 та 8, які відображають функціональні особливості всіх вищенаведених каспаз.

© О.П. Пересунько, 2008

Розкриття механізмів апоптозу може мати важливе значення не тільки для поглиблення уявлень про роль запрограмованої загибелі клітин у підтримці нормального клітинного гомеостазу, але і в патогенезі пухлин яєчників, а також для розробки сучасних діагностичних методів і терапевтичних засобів [8].

Мета дослідження

Встановити особливості чинників апоптозу - каспаз в плазмі крові в жінок хворих на пухлини яєчників залежно від онкологічної спадкової обтяженості анамнезу.

Матеріал і методи

Обстежено 55 жінок з пухлинами яєчників (з них, 14 - з кістомами яєчників, 18 - з спорадичним раком яєчників, 23 - з спадково обтяженим раком яєчників. Контрольну групу склали 15 практично здорових жінок.

Апоптичні чинники, а саме: каспази 1,3 та 8 визначали в плазмі крові за допомогою імуноферментного методу [6].

Для визначення адекватного методу статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження проведена перевірка розподілу величин у вибірках. Згідно критерію Shapiro-Wilk, який використовують з метою оцінки нормального розподілу у вибірках об'ємом $n \leq 50$, для більшості вибірок отримані дані про відхилення розподілу у вибірках від нормального ($p < 0,05$). Враховуючи наведені дані, та з урахуванням невеликого об'єму вибірок ($n=6-15$) найбільш адекватним методом статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження вважали непараметричний критерій Mann-Whitney (Манні-Вітні).

Обговорення результатів дослідження

Як свідчать результати дослідження, що наведені у таблиці, у жінок, хворих на кістому яєчників, активність каспази-1 в плазмі крові у 2,3 раза перевищувала таку в проліферативну фазу нормального менструального циклу, була на 70,2%

Таблиця

Активність каспази-1, -3 і -8 у плазмі крові жінок контрольної групи та хворих на кістому та рак яєчників ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Контроль (проліфератив на фаза) n=8	Контроль (секреторна фаза) n=7	Контроль (загальний) n=15	Кістома яєчників n=14	Рак яєчників спорадичний n=18	Рак яєчників спадково обтяжений n=23
	1 група	2 група	3 група	4 група	5 група	6 група
Каспаза-1, од/мл	0,035±0,010	0,047±0,011 p ₁₋₂ >0,4	0,041±0,007 p ₁₋₃ >0,6 p ₂₋₃ >0,6	0,080±0,007 p ₁₋₄ <0,01 p ₂₋₄ <0,02 p ₃₋₄ <0,001	0,109±0,006 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,01	0,126±0,009 p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,01 p ₅₋₆ >0,1
Каспаза-3, од/мл	0,067±0,015	0,071±0,016 p ₁₋₂ >0,8	0,069±0,011 p ₁₋₃ >0,9 p ₂₋₃ >0,9	0,102±0,009 p ₁₋₄ <0,05 p ₂₋₄ >0,08 p ₃₋₄ <0,05	0,198±0,008 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	0,157±0,007 p ₁₋₆ <0,001 p ₂₋₆ <0,001 p ₃₋₆ <0,001 p ₄₋₆ <0,001 p ₅₋₆ <0,001
Каспаза-8, од/мл	0,121±0,014	0,129±0,018 p ₁₋₂ >0,7	0,124±0,011 p ₁₋₃ >0,8 p ₂₋₃ >0,8	0,145±0,016 p ₁₋₄ >0,3 p ₂₋₄ >0,5 p ₃₋₄ >0,3	0,276±0,016 p ₁₋₅ <0,001 p ₂₋₅ <0,001 p ₃₋₅ <0,001 p ₄₋₅ <0,001	0,108±0,007 p ₁₋₆ >0,4 p ₂₋₆ >0,2 p ₃₋₆ >0,2 p ₄₋₆ <0,02 p ₅₋₆ <0,001

Примітка. p_{n-х} - ступінь вірогідності показників, що вивчалися, у відповідних групах; х - число спостережень

вищою за показники секреторної фази і на 95,1% більшою за узагальнений контроль. Активність каспази-3 підвищувалася відносно даних проліферативної фази на 52,2%, не відрізнялась від показників секреторної фази нормального менструального циклу та була на 47,8% більшою за узагальнений контроль. Водночас жодних вірогідних змін з боку плазмової активності каспази-8 у хворих на кістому яєчників не виявлено.

Таким чином, при кістомі яєчників у плазмі крові відносно показників у здорових жінок з проліферативною фазою менструального циклу зростає активність каспази-1 і каспази-3 відповідно у 2,3 і 1,5 раза, тоді як активність каспази-8 практично не змінюється.

При спорадичному раку яєчників активність каспази-1 в плазмі крові перевищувала всі контрольні показники: проліферативної фази - у 3,1 раза, секреторної фази - у 2,3 раза, узагальненого контролю - у 2,7 раза. Активність каспази-3 також зростала і втричі перевищувала показники, характерні для проліферативної фази нормального менструального циклу, була у 2,8 раза більшою за таку в секреторну фазу й у 2,9 раза вищою за узагальнений контроль. Активність каспази-8 збільшувалась відносно контрольних величин проліферативної фази у 2,3 раза, в 2,1 раза вищою

за таку в здорових жінок з секреторною фазою менструального циклу і в 2,2 раза більшою за узагальнений контроль.

Таким чином, при спорадичному раку яєчників відносно контрольних показників проліферативної фази циклічних змін нормального ендометрія активність у плазмі крові каспази-1 збільшується у 3,1 раза, активність каспази-3 зростає втричі, активність каспази-8 підвищується у 2,3 раза.

У хворих на спадково обтяжений рак яєчників плазмова активність каспази-1 також суттєво зростала і перевищувала контрольні показники проліферативної і секреторної фаз та узагальненого контролю відповідно у 3,6 і 2,7 та 3,1 раза. Подібні зміни спостерігались і з боку плазмової активності каспази-3, яка при спадково обтяженому раку яєчників у 2,3 раза більша, ніж у проліферативну фазу, у 2,2 раза вищою, ніж у секреторну фазу нормального менструального циклу та у 2,3 раза перевищувала узагальнений контроль. Водночас активність каспази-8 у жінок, хворих на спадково обтяжений рак яєчників, вірогідних змін не зазнавала і не відрізнялась від контрольних показників.

Отже, при спадково обтяженому раку яєчників активність у плазмі крові каспази-1 і каспази-3 зростає і перевищує показники у практично

здорових жінок з проліферативною фазою менструального циклу відповідно у 3,6 і 2,3 рази, однак при цьому активність каспази-8 залишається без змін.

Порівняльний аналіз показав, що при спадково обтяженому раку яєчників активність у плазмі крові каспази-1 на 57,5% перевищувала таку у хворих на кістому, однак не відрізнялася від показників при спорадичному раку яєчників.

Активність каспази-3 у жінок, хворих на спадково обтяжений рак яєчників, виявлялася на 53,9% більшою, ніж у хворих на кістому і водночас на 20,7% меншою, ніж у хворих на спорадичний рак яєчників.

Активність каспази-8 при спадково обтяженому раці яєчників зменшувалася відносно такої у жінок з кістомою яєчників на 25,5% і 2,6 рази нижчою за таку у хворих на спорадичний рак яєчників.

Таким чином, при спадковому раку яєчників у плазмі крові виявляється ще одна характерна ознака - значне зниження активності каспази-8 на фоні підвищення активності каспаз-3 і -8.

Варто зазначити, що лише активність каспази-8 зазнає односпрямованих і вірогідних змін відносно даних, отриманих як у жінок з доброякісними пухлинами, так й у пацієнок з неопластичною трансформацією тканини яєчників.

Висновок

У плазмі крові хворих на пухлини яєчників мають місце суттєві зміни апоптичних чинників рівня каспаз 1,3 та 8 залежно від онкологічної обтяженості спадкового анамнезу хворих.

Перспективи подальших досліджень

Результати дослідження мають значення не тільки для поглиблення уявлень про роль апоптозу в підтримці нормального клітинного гомеостазу, але і в патогенезі пухлин яєчників.

Література. 1. Акуленко Л.В. О наследственном раке молочной железы, яичников и эндометрия // Пробл. репродукции. - 2004. - Т. 10, № 6. - С.20-28. 2. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. - Санкт-Петербург: Фолиант, 2002. - 523 с. 3. Владимирская Е.Б. Механизмы апоптотической смерти клеток // Гематол. и трансфузиол. - 2002. - Т. 47, № 2. - С.35-40. 4. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас: Навч. посібник. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. - 308 с. 5. Новак О.С. Спадковий фактор і біологічні особливості пухлинного росту у хворих на рак яєчника // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - 14.01.07. - Київ, 2004. - 20 с. 6. Хансон К.П., Имяитов Е.Н. Молекулярная генетика рака яичников // Практик. онкология. - 2000. - № 4. - С.1-6. 7. ACOG Committee Opinion: Committee on Gynecologic Practice. Genetic risk and screening techniques for epithelial ovarian cancer // Int. J. Gynecol Obstet. - 1996. - № 41. - P.321-323. 8. Sheets E.E., Yeh J. The Role of Apoptosis in Gynaecological Malignancies / Ann. Med. - 2002. - Vol. 29, № 2. - P. 121-126.

АКТИВНОСТЬ КАСПАЗ У ЖЕНЩИН С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ И ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ

А.П. Пересунько

Резюме. Изучена активность цистеиновых протеаз (каспаз) в плазме крови женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями яичников в зависимости от отягощенности онкологического анамнеза. Исследование расширяет наши представления о патогенетических особенностях протекания эффекторной фазы апоптоза при наследственных и спорадических опухолях яичников.

Ключевые слова: доброкачественные и злокачественные опухоли яичников, каспазы, наследственный анамнез.

THE ACTIVITY OF CASPASES IN WOMEN WITH BENIGN AND MALIGNANT TUMORS OF OVARIA.

A.P. Peresunko

Abstract. The activity of cystein proteases (caspases) in plasma of women with benign and malignant ovarian tumors depending on aggravation of oncoanamnesis has been studied. The study enhances our imagination of pathologic features of effector phase of apoptosis in hereditary and sporadic ovarian tumors.

Key words: Benign and malignant ovarian tumors, caspases, hereditary anamnesis

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2008. - Vol. 7, №2. - P.84-86.

Надійшла до редакції 18.03.2008

Рецензент - проф. І.С. Давиденко