

УДК 616-006-036.1:618.11:577.152.34

Бендерська Н. В., асп., **Вовчук І. Л.**, канд. біол. наук, ст. викл.
Одеський державний університет, кафедра біохімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

АКТИВНІСТЬ ТРИПСИНОПОДІБНОЇ ПРОТЕЇНАЗИ ТА ЇЇ ІНГІБІТОРА У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЖІНОК ІЗ ЗЛОЯКІСНИМИ ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ

Процес канцерогенезу незалежно від стадії розвитку супроводжується активацією протеїназно-інгібіторної системи. Ця активація краще виражена в клімактеричний і постклімактеричний період.

У жінок віком 40—50 років процес новоутворення призводить до змін у співвідношенні активностей трипсиноподібної протеїнази та її інгібітора, що може залежати від гормонального статусу організму.

Ключові слова: трипсиноподібна протеїназа, інгібітор, яєчники, рак.

Сьогодні увага дослідників привернена до протеолітичних ферментів, що беруть участь у захисних реакціях організму, зростанні та поділі клітин [8], їх злоякісній трансформації, процесах метастазування тощо [3].

В жіночому організмі протеолітичні ферменти беруть участь у забезпеченні специфічних функцій — овуляції, регресії жовтого тіла [10] та ін.

Одночасно з дослідженнями протеолітичних ферментів проводиться інтенсивне вивчення інгібіторів протеїназ, які містяться в тканинах і крові та являються одним з механізмів захисту організму від дії протеаз ендogenous та екзогенного походження [2]. В здоровій тканині існує певний баланс між вмістом ферментів та їх інгібіторів, який порушується за розвитку патологічних процесів, одним з яких є канцерогенез.

Взаємовідносини складових протеїназно-інгібіторного комплексу є протилежними: якщо протеїнази стимулюють проліферацію клітин та інвазію новоутворення у сусідні тканини, то їх інгібітори послабляють інтенсивність малігнізуючих процесів шляхом пригнічення активності протеїназ [12].

Метою представленої роботи було вивчення стану протеїназно-інгібіторної системи у сироватці крові онкологічно хворих жінок репродуктивного, клімактеричного та постклімактеричного віку.

Матеріали та методи дослідження

Досліджували протеолітичну та інгібіторну активність сироватки крові 40 практично здорових жінок, які є донорами станції переливання крові м. Херсона. Аналогічні дослідження провадили з сироваткою крові 105 жінок, у яких був діагностований рак яєчників II чи III стадії.

Кожна з чотирьох вікових груп (30—39, 40—49, 50—59, 60—69) складалась із 15 жінок.

Всі дослідження крові провадили до оперативного втручання на хворих. Кров

натщесерце брали з ліктьової вени в об'ємі 15 мл і центрифугували при 2000 об/хв упродовж 15 хвилин.

В подальшому в сироватці крові визначали питому активність нейтральних та слаболужних протеїназ за методом Kunitz [7], а також питому активність їх інгібіторів по ступеню пригнічення гідролізу казеїну при рН 7,6 [1].

Питому протеолітичну активність виражали в пкат на 1 кг білка, питому активність інгібітора трипсину — в умовних одиницях на 1 кг білка. Одна умовна одиниця відповідає 1 г інактивованого трипсину.

Вміст білка визначали за методом Лоурі [9] та виражали в г на 1 л сироватки.

Оцінку достовірності отриманих результатів провадили за *t*-критерієм Стьюдента [6].

Результати досліджень

Активність трипсиноподібних протеїназ та їх інгібіторів у сироватці крові досліджуваних людей представлені на рис. 1 та 2.

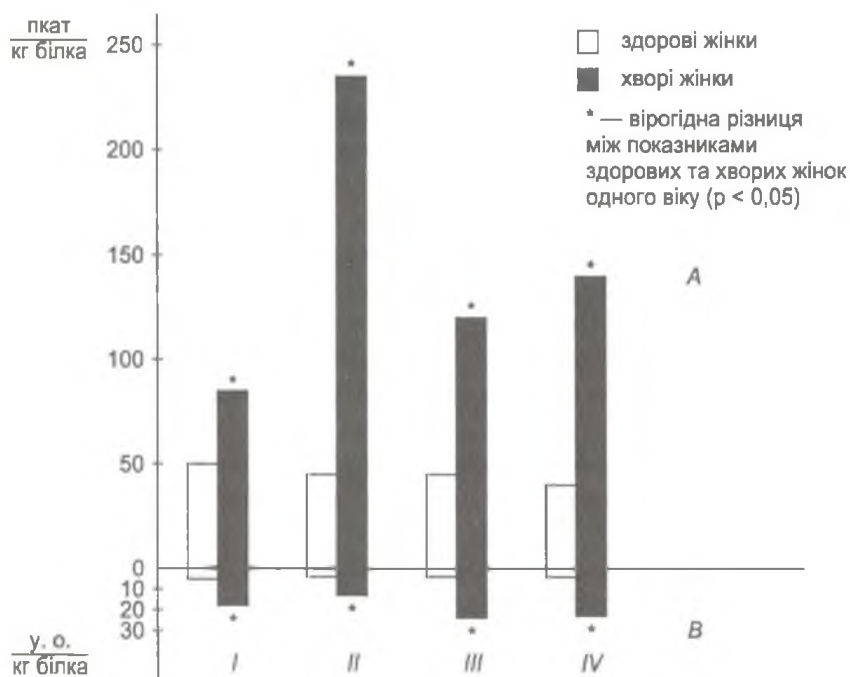


Рис. 1. Питома активність трипсиноподібних протеїназ (А) та їх інгібіторів (В) у сироватці крові жінок з II стадією онкоураження яєчників: I — група жінок віком від 30 до 39 років; II — група жінок віком від 40 до 49 років; III — група жінок віком від 50 до 59 років; IV — група жінок віком від 60 до 70 років

З наведених на рис. 1 даних видно, що в групах донорів не було виявлено достовірних вікових змін за показниками питомої активності як трипсиноподібних протеїназ, так і їх інгібіторів.

На другій стадії розвитку захворювання, якій властиве інтенсивне проростання пухлини в здорову тканину, спостерігається достовірне підвищення активності

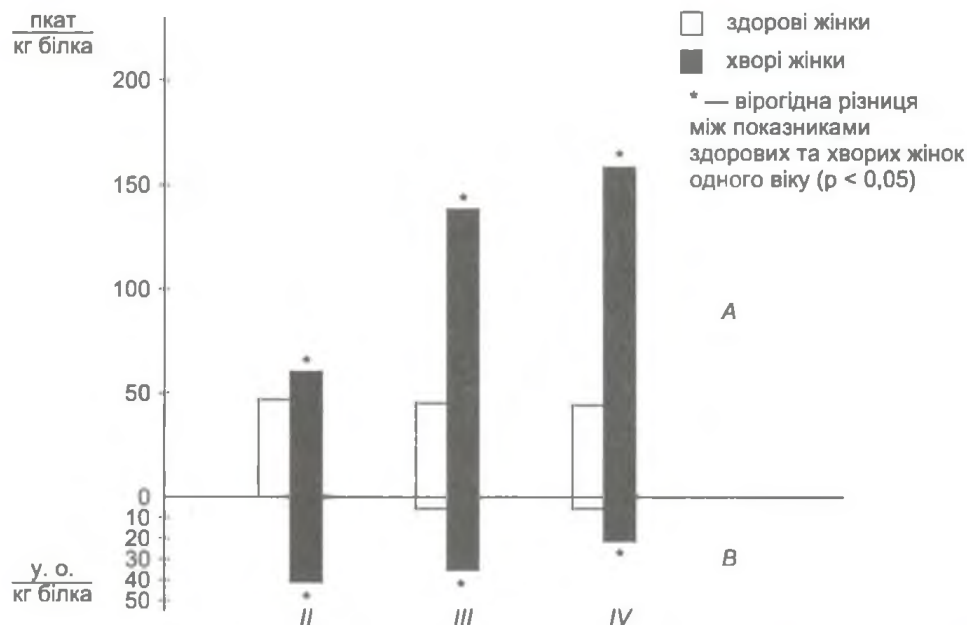


Рис. 2. Питома активність трипсиноподібних протеїназ (А) та їх інгібіторів (В) у сироватці крові жінок з III стадією онкоураження яєчників: II — група жінок віком від 40 до 49 років; III — група жінок віком від 50 до 59 років; IV — група жінок віком від 60 до 70 років

досліджуваних протеїназ щодо аналогічного показника здорових жінок усіх вікових груп. Найбільше зростання питомої активності лужних та нейтральних протеїназ (у 4,8 раза відносно контролю) виявлено у хворих жінок віком від 40 до 49 років. Щодо причин подібного зростання, то їх може бути декілька. Висока активність протеїназ може пояснюватись інтенсифікацією транскрипції відповідних генів, активацією вже існуючих молекул даних ферментів, а також зменшенням активності ендогенних інгібіторів даних пептидгідролаз.

Останнє припущення підтверджується вивченням питомої активності інгібіторів трипсиноподібних ферментів. Нами встановлено достовірне підвищення питомої інгібіторної активності у сироватці крові онкохворих жінок у порівнянні з відповідними показниками донорів.

З'ясувалось, що співвідношення активностей протеїназ і інгібіторів у здорових жінок було практично постійним і не змінювалось з віком, а у хворих істотно змінювалось. У жінок із злоякісними новоутвореннями яєчників спостерігалась оберненопропорційна залежність між показниками питомої активності трипсиноподібних ферментів та їх інгібіторів. Ця закономірність була найбільш виразною у хворих жінок 40—50 років, що, на думку деяких авторів [5], пов'язано з особливостями гормонального контролю у клімактеричний період.

Зростання питомої активності інгібіторів трипсиноподібних протеїназ у хворих можна розглядати як один із можливих механізмів захисту організму у відповідь на підвищення біосинтезу та активацію трипсиноподібних протеїназ за канцерогенезу.

Серед жінок, що знаходились на III стадії захворювання, пацієнтки віком 30—39 років в нашій вибірці були відсутні.

Дослідження показали, що третя стадія хвороби, як і друга, супроводжується достовірним зростанням питомої протеолітичної активності у жінок віком від 50 до 70 років. Цікаво, що співвідношення питомих активностей пептидгідролаз і їх інгібіторів у хворих на III стадії розвитку злоякісного процесу істотно змінюється на користь останніх.

Ряд авторів відзначає, що висока активність інгібіторів протеїназ свідчить про злоякісність пухлинного процесу і частіше виявляється у хворих за наявності метастазів [2, 4]. Тому підвищення активності інгібіторів протеїназ у крові може слугувати прогностичним показником несприятливого розвитку хвороби ще до появи відповідних клінічних ознак [4].

Цікаві дані були отримані при дослідженні жінок клімактеричного періоду. Показники питомої активності протеїназ у таких хворих практично не відрізнялись від відповідних значень у здорових жінок цього віку. Однак питома активність інгібітору трипсину в сироватці крові хворих жінок 40—49 років була в 9,6 рази вищою, ніж у жінок контрольної групи. Ці дані підтверджують думку про те, що інгібітори пептидгідролаз можуть відігравати важливу роль у регулюванні загального рівня протеїназної активності в сироватці крові людей.

Це припущення підтверджується даними праць інших авторів [12], які встановили, що специфічний інгібітор трипсину локалізується в клітинах всередині зимогенних гранул разом з трипсиногеном і грає важливу роль у його активації [4].

Оскільки третя стадія ракового процесу супроводжується некротичними змінами в тканині самої пухлини, можна припустити, що висока концентрація трипсиноподібних протеїназ у сироватці крові хворих забезпечується притоком у кров'яне русло протеїназ ракової пухлини [11].

Таким чином, процес канцерогенезу, незалежно від стадії розвитку, характеризується активацією протеїназно-інгібіторної системи, що особливо виражено в клімактеричний і постклімактеричний період життя.

У жінок віком від 40 до 50 років розвиток процесу новоутворення супроводжується відносним перерозподілом активностей трипсиноподібної протеїнази та її інгібіторів, що може обумовлюватись віковими змінами гормонального контролю.

Література

1. Веремеєнко К. Н. α_1 -інгібітор протеїназ и его исследования в клинике // Клин. медицина. — 1985. — Т. 63, № 2. — С. 21—27.
2. Веремеєнко К. Н., Голобородько О. П. Протеолиз и злокачественный рост // Вопр. мед. химии. — 1986. — № 6. — С. 17—25.
3. Гешелин С. А. и др. Протеолитические ферменты и их ингибиторы в клинической и экспериментальной онкологии // Вопр. мед. химии. — 1984. — № 10. — С. 9—18.
4. Демидов В. В., Якубовская Р. И., Кармакова Г. А. α_1 -інгібітор протеїназ при раке молочной железы // Вопр. онкологии. — 1990. — № 1. — С. 23—29.
5. Нагорная В. Ф. Роль энзимов в патогенезе опухолей гениталий // Акушерство и гинекология. — 1989. — № 4. — С. 11—15.
6. Рокицкий П. Ф. Биологическая статистика. — Минск: Высш. школа, 1967. — 326 с.
7. Kunitz M. I. The determination of kaseine in the blood and urine // Biol. Chem. — 1946. — V. 164. — P. 563—571.
8. Koo P. Human L-macroglobulin: a major serum factor cytotoxic for tumor cells // Cancer Lett. — 1983. — V. 18. — P. 169—177.
9. Lowry O. H., Rosenbrough N. I., Farr A. Z., Randol R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. — 1951. — V. 193. — P. 265—275.

10. Meyer J., Thomson P., Behringer R. Proteinase activity associated with loss of adhesiveness in mouse teratocarcinoma // Exp. Cell. Res. — 1983. — V. 143. — P. 63—70.
11. Siso-Trurzun P., Weiarte B., Amignet J. A. Acute phase reaction in malignant mammary tumors // Protides Biol. Fluids. — Proc. 34 Collog. — Oxford e. a. — 1986. — P. 415—417.
12. Werle E. et al. Physiologic, pharmacologic and clinical aspects of proteinases inhibitors // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1968. — V. 464. — P. 2346—2349.

Бендерская Н. В., Вовчук И. Л.

Одесский государственный университет, кафедра биохимии,
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**АКТИВНОСТЬ ТРИПСИНОПОДОБНОЙ ПРОТЕИНАЗЫ
И ЕЕ ИНГИБИТОРА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН
СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ЯИЧНИКОВ**

Резюме

Процесс канцерогенеза независимо от стадии развития сопровождается активацией протеиназно-ингибиторной системы. Эта активация ярко выражена в климактерический и постклимактерический период.

У женщин в возрасте от 40 до 50 лет процесс новообразования приводит к изменениям в соотношении активностей трипсиноподобной протеиназы и ее ингибитора, что может зависеть от гормонального статуса организма.

Ключевые слова: трипсиноподобная протеиназа, ингибитор, яичники, рак.

Benderskaya N. V., Vovchuk I. L.

Odessa State University, Department of Biochemistry,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**THE ACTIVITY OF TRYPSIN-LIKE PROTEINASE AND ITS INHIBITOR
IN THE BLOOD SERUM OF WOMEN WITH OVARIAN CANCER**

Summary

The increase in activity of the proteinase-inhibitor system, considerably marked in climacteric and postclimacteric period independent on the stage of its development, is characteristic to the process of cancerogenesis.

In women of 40—50 years of age the process of tissues malignisation is chracterized by the change in biosynthesis of trypsin-like enzymes and their inhibitors, that may imply hormonal control.

Key words: trypsin-like proteinase, inhibitor, ovarian, cancer