

УДК 616-006-036.1 : 577.152.34

## ПЕПТИДГІДРОЛАЗНА АКТИВНІСТЬ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЖІНОК ЗА РОЗВИТКУ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ

**Вовчук І. Л., Бендерська Н. В.**

Одеський державний університет, кафедра біохімії,  
вул. Дворянська, 2, Одеса, 270026, Україна

Проведено порівняльне вивчення протеїназної активності в групі хворих на рак яєчників II та III стадії та у жінок за відсутності даної патології. Знайдено зростання активності протеїназ при онкоураженні, яке досягає максимальних значень у жінок віком від 40 до 50 років.

**Ключові слова:** протеїнази, рак яєчника.

Одним з актуальних завдань гінекології є прогнозування розвитку пухлинного процесу в яєчниках, що пояснюється зростаючою частотою захворювання і незадовільним результатом лікування, бо у 65—84% випадків ця патологія за відсутності супутніх запалювальних процесів виявляється тільки на III—IV стадіях розвитку [1]. За даними літератури новоутворення в яєчниках складають 6—8% усіх захворювань геніталій, зокрема на долю раку яєчників припадає 82%, а смертність складає 52% [6, 3].

В останні роки важливе діагностичне та прогностичне значення мають ензимологічні дослідження як у тканині самих пухлин, так і у сироватці крові. При злоякісному переродженні яєчників найбільш дослідженими виявляються фосфатази, дегідрогенази, амінотрансферази, оксидази та альдолази [4]. Щодо протеолітичних ферментів, то вони в даному аспекті залишаються мало вивченими, хоч існуючі відомості підкреслюють їх різноманітну роль у канцерогенезі [2].

Незважаючи на наявність даних про зміни активності ферментів за трансформації клітин організму, відомостей про динаміку змін активності протеїназ у онкологічно хворих жінок в репродуктивному, клімактичному та постклімактичному періодах, на жаль, немає. Окремими дослідниками було зроблено спроби вивчити характер вікових змін активності протеїназ у хворих жінок [9]. При цьому вивчались дві вікові групи: 16—30 та 30—75 років. Авторами цього дослідження не було виявлено ніяких вікових особливостей в активності досліджуваних ферментів.

У зв'язку з цим, мета роботи — вивчення активності протеїназ у сироватці крові онкологічно хворих жінок різного віку.

### Матеріали та методи

Упродовж експерименту нами була досліджена пептидгідролазна активність у сироватці крові 45 практично здорових жінок, які є донорами станції переливання крові м. Херсона. Аналогічні дослідження було проведено з сироваткою крові 105 жінок, у яких був діагностований рак яєчників II чи III стадії і які знаходились на лікуванні в онкодиспансері м. Херсона.

Кожна з чотирьох вікових груп (30—39, 40—49, 50—59 та 60—70 років) складалась із 15 жінок. Усі дослідження з кров'ю були проведені до оперативного втручання. Кров натщесерце брали з ліктьової вени в об'ємі 15 мл і центрифугували при 2000 об/хв упродовж 15 хвилин. Вивчали такі показники: загальну протеолітичну активність нейтральних та слаболужних протеїназ (К. Ф. 3.4.4. ...), гідролізуючих казеїн при рН 7,6 [7] та пептидгідролазну активність лізосомальних катепсиноподібних протеїназ (К. Ф. 3.4.4. ...), визначуваних за гідролізом гемоглобіну при рН 3.5 [5].

Загальну протеїназну активність виражали в нкат на 1 л сироватки, а питому активність в пкат на 1 кг білка. Вміст білка визначали за методом Лоурі [8] та виражали в г на 1 л сироватки. Оцінку достовірності отриманих результатів проводили за критерієм *t* Стьюдента.

### Результати досліджень

Результати досліджень активності протеїназ в сироватці крові представлені в таблицях 1, 2.

З наведених у таблиці 1 даних видно, що в групі донорів не було виявлено достовірних вікових змін ні за вмістом білка, ні за показниками відносної та питомої активностей лужних і нейтральних протеїназ.

На II стадії розвитку захворювання, яка характеризується інтенсивним ростом пухлини в здорову тканину, достовірно зростання відносної активності протеїназ спостерігається починаючи з другої вікової групи.

З віком відносна активність цих ферментів поступово зменшується до показників першої вікової групи хворих і недостовірно відрізняється від показників сироватки крові здорових жінок.

Таблиця 1

Активність нейтральних та слаболужних протеїназ у сироватці крові здорових та хворих на рак яєчників жінок (n = 15)

| Вікові групи | Донори      |                     |                   | II стадія захворювання |                     |                   | III стадія захворювання |                     |                   |
|--------------|-------------|---------------------|-------------------|------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
|              | вміст білка | відносна активність | питома активність | вміст білка            | відносна активність | питома активність | вміст білка             | відносна активність | питома активність |
| 30—39 років  | 0,055       | 3,16±0,33           | 51,59±6,50        | 0,055                  | 3,65±0,50           | 82,41±9,30*       | —                       | —                   | —                 |
| 40—49 років  | 0,050       | 3,00±0,28           | 48,77±4,40        | 0,049                  | 8,73±0,91*          | 237,12±24,30*     | 0,052                   | 3,40±0,42↓          | 59,51±6,77↓       |
| 50—59 років  | 0,050       | 2,85±0,30           | 45,71±4,52        | 0,037                  | 4,92±0,62*          | 117,32±12,11*     | 0,040                   | 5,50±0,59*          | 138,38±14,21*     |
| 60—70 років  | —           | —                   | —                 | 0,032                  | 3,95±0,48           | 131,42±14,53      | 0,027                   | 5,60±0,68↑          | 158,80±16,20      |

Примітка: \* — вірогідна різниця між показниками донорів та хворих жінок ( $p < 0,05$ ); ↑, ↓ — вірогідне підвищення або зниження між показниками II та III стадії захворювання ( $p < 0,05$ ).

Так, у жінок на II стадії онкоураження відносна активність протеїназ складає 8.73±0.91 (друга вікова група) та 4.92±0.62 (третя вікова група), що перевищує

показники активності протеїназ у сироватці крові донорів у 2.91 та 1.73 рази відповідно.

Більш значущі результати були нами отримані при дослідженні питомої активності казеїнрозщеплюючих протеїназ, показники яких в усіх вікових групах онкологічно хворих жінок були достовірно вищими щодо відповідних показників контрольних груп.

У другій групі жінок зі злякисними новоутвореннями яєчників питома активність лужних та нейтральних протеїназ збільшується у 4.86 рази відносно до контролю. Оскільки зростання питомої активності при онкоушкодженні відбувалось на фоні достовірного зниження концентрації білка, ми можемо припустити, що це зростання пов'язане не з синтезом *de novo* молекул даних ферментів, а в більшості — чи за рахунок активації вже існуючих молекул, чи за рахунок зниження активності ендогенних інгібіторів даних ферментів.

Необхідно відмітити, що на III стадії захворювання, в порівнянні з II стадією, відносна та питома активність нейтральних та слаболужних протеїназ достовірно нижча (у 2.60 та у 3.98 рази відповідно) у другій віковій групі, малодостовірно зростає у третій і четвертій вікових групах. Ці показники залишаються достовірно вищими, ніж у відповідних групах донорів. Слід також підкреслити, що і на цій стадії онкоураження спостерігалось вікове зниження вмісту білка у сироватці крові, яке мало відрізнялось від аналогічних показників на II стадії захворювання.

У таблиці 2 представлені дані про активність лізосомальних протеїназ у сироватці крові здорових та онкологічно уражених жінок.

У групі донорів із зміною віку спостерігається малодостовірне зниження як відносно і питомої активності лізосомальних протеїназ, так і концентрації білка у сироватці крові. Це може бути пов'язане з тим, що з віком знижується інтенсивність біосинтезу білка, а відповідно і даного ферменту.

На II стадії захворювання показники відносної активності катепсиноподібних протеїназ у кожній з вікових груп були достовірно вищими, ніж у відповідній віковій групі донорів: у 1,61; 4,62 та 5,07 рази відповідно.

Таблиця 2

**Активність лізосомальних протеїназ у сироватці крові здорових та хворих на рак яєчників жінок (n = 15)**

| Вікові групи | Донори      |                     |                   | II стадія захворювання |                     |                   | III стадія захворювання |                     |                   |
|--------------|-------------|---------------------|-------------------|------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|---------------------|-------------------|
|              | вміст білка | відносна активність | питома активність | вміст білка            | відносна активність | питома активність | вміст білка             | відносна активність | питома активність |
| 30—39 років  | 0,055       | 5,34±0,60           | 87,89±8,80        | 0,055                  | 8,61±0,92*          | 192,42±20,02*     | —                       | —                   | —                 |
| 40—49 років  | 0,050       | 4,65±0,41           | 79,21±7,71        | 0,049                  | 21,47±2,60*         | 543,38±55,20*     | 0,052                   | 11,76±1,41*↓        | 241,89±25,07*↓    |
| 50—59 років  | 0,048       | 4,01±0,38           | 73,32±7,51        | 0,037                  | 20,32±2,45*         | 508,35±53,14*     | 0,040                   | 8,31±0,95*↓         | 168,16±17,30*↓    |
| 60—70 років  | —           | —                   | —                 | 0,032                  | 17,73±2,12          | 319,19±33,40      | 0,027                   | 10,92±1,13↓         | 174,20±17,92↓     |

Примітка: \* — вірогідна різниця між показниками донорів та хворих жінок ( $p < 0,05$ ); ↑, ↓ — вірогідне підвищення або зниження між показниками II та III стадії захворювання ( $p < 0,05$ ).

Питома активність катепсиноподібних протеїназ на II стадії захворювання достовірно зростала у 2,19; 6,86; 6,93 рази у відповідній віковій групі відповідно до показників донорів.

Знайдену нами у онкологічно хворих гіперферментемію можна пояснити одночасним зростанням біосинтезу даного ферменту у випадку відносної активності і, можливо, активацією даного ферменту, обумовленою порушенням посттрансляційного процесингу попередника ферментів. На думку ряду дослідників [2, 9], при цьому відбувається зміна локалізації протеїназ у клітині та порушення взаємодії їх з відповідними ендogenousними інгібіторами.

Третя стадія захворювання, як і друга, характеризувалась достовірним зростанням і відносної, і питомої активності катепсиноподібних ферментів у вікових групах відносно до контролю. Так, щодо групи донорів, відносна активність ферментів зростала у 2,53 та 2,07 рази відповідно. В порівнянні з II стадією захворювання, III стадія хвороби відрізняється достовірним зниженням активності лізосомального катепсину D у вікових групах у 1,83; 2,45 та 1,62 рази відповідно. Аналогічна тенденція простежувалась і щодо питомої активності. Так, на III стадії захворювання у другій віковій групі, питома активність ензима у 3,05 рази вища, ніж у донорів, та у 2,25 рази нижча у відповідній групі, ніж на II стадії захворювання.

У третій віковій групі на III стадії захворювання питома активність катепсину D була достовірно вища, ніж у донорів (у 2,29 рази) та достовірно нижча, ніж у хворих на II стадії.

Таким чином, отримані нами дані свідчать, що при канцерогенезі спостерігається зростання активності протеїназ, особливо катепсиноподібних, досягаючи максимальних значень на II стадії розвитку захворювання. На III стадії захворювання вікових особливостей протягом процесу новоутворення нами не було знайдено, що збігається з результатами інших авторів [9]. На II стадії захворювання нами були відмічені вікові особливості, найбільш виражені у жінок другої вікової групи.

## Література

1. Герцекевич Д. А., Черняк Е. В. Изучение факторов риска опухолей яичников с последующим прогнозированием онкопатологии яичников // *Вопр. онкологии.* — 1994. — № 7. — С. 112—116.
2. Локшина Л. А. Протеолитические ферменты в процессах онкогенеза // *Вопр. мед. химии.* — 1991. — Т. 37. — С. 15—23.
3. Макаров О. В. Патогенетические аспекты активного изучения опухолей яичников // *Опухоли яичников.* — Иркутск, 1990. — С. 118—123.
4. Нагорная В. Ф. Роль энзимов в патогенезе опухолей гениталий // *Акушерство и гинекология.* — 1989. — № 4. — С. 11—15.
5. Anson M. L., Mirsky A. E. The estimation of pepsin with hemoglobin // *L. Gen. Physiol.* — 1932. — V. 16. — № 1. — P. 59—67.
6. Barbes H. K. Ovarian cancer // *Cancer.* — 1986. — V. 3. — P. 149—184.
7. Kunitz M. I. The determination of kaseine in the blood and urine *Biol. Chem.* — 1946. — V. 164. — P. 563—571.
8. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A. Z., Randal R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // *J. Biol. Chem.* — 1951. — V. 193. — P. 265—275.
9. Pietras R. I., Srego C. M., Mangon C. E. et al. Elevated serum catepsin B1-like activity in women with neoplastic disease // *Gynec. Oncol.* — 1979. — V. 7. — P. 1—17.

## ПЕПТИДГИДРОЛАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ЖЕНЩИН ПРИ РАЗВИТИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ

Вовчук І. Л., Бендерская Н. В.

Одесский государственный университет, кафедра биохимии,  
ул. Дворянская, 2, Одесса, 270026, Украина

### Резюме

Проведено сравнительное изучение протеиназной активности у группы больных раком яичников на II и III стадии и у женщин, не имеющих данной патологии. Обнаружено повышение активности протеиназ при онкопоражении, достигающее максимальных значений у женщин в возрасте от 40 до 50 лет.

**Ключевые слова:** протеиназы, рак яичников.

## BLOOD SERUM PEPTIDHYDROLASIS ACTIVITY IN WOMEN WITH OVARIAN CANCER

I.L. Vovchuk, N.V. Benderskaya

Odessa State University, Department of Biochemistry,  
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 270026, Ukraine

### Summary

The comparative studies of blood serum proteinases activity in group with ovarian cancer at the II<sup>nd</sup> and III<sup>rd</sup> stage and in women without such pathology are presented in the work. The results show the differences in proteinases activity in cancer carriers in comparison with donors. It was established that the specific blood serum proteinases activity in the 40—50 years old women is maximum in comparison with other groups of the studied patients.

**Key words:** proteinases, ovarian cancer.