

# Рівні деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок репродуктивного віку з епітеліальними цистаденомами яєчників

**М.А. Лисенко, В.Г. Дубініна**

Одеський національний медичний університет

**Мета дослідження:** вивчення рівнів деяких неферментних антиоксидантів у сироватці крові пацієнок з епітеліальними цистаденомами яєчників неендометрію походження.

**Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилися 190 жінок репродуктивного віку, з яких 60 жінок – з серозними цистаденомами яєчників, 60 жінок – з муцинозними цистаденомами, 40 пацієнок – з фолікулярними кістами, 30 пацієнок – контрольна група. За допомогою спектрофотометричних методів досліджені сироваткові рівні ретинолу,  $\alpha$ -токоферолу, церулоплазміну.

**Результати.** Виявлено, що у пацієнок з епітеліальними цистаденомами неендометрію походження знижені рівні в сироватці крові таких неферментних антиоксидантів, як ретинол,  $\alpha$ -токоферол, церулоплазмін, серед яких церулоплазмін є найбільш чутливим показником зниження антиоксидантної активності.

**Заключення.** Зниження рівнів неферментних сироваткових антиоксидантів у пацієнок з епітеліальними цистаденомами неендометрію походження потребує подальших досліджень щодо доцільності проведення неферментної антиоксидантної терапії під час реабілітації таких пацієнок після операції.

**Ключові слова:** епітеліальні цистаденоми яєчників, антиоксидантна система, неферментні антиоксиданти, ретинол,  $\alpha$ -токоферол, церулоплазмін.

Окиснювальні пошкодження і дисфункція відновлення ДНК лежать в основі туморогенезу [1, 2]. Неконтрольоване накопичення високотоксичних продуктів вільнорадикального окиснення в кінцевому підсумку призводить до порушення структури і функціональної організації клітинних систем, зокрема дезінтеграції ендоплазматичного ретикулулу і мембран мітохондрій, а також до інгібування синтезу важливих біохімічних з'єднань [3]. Мішенями активних форм кисню та інших оксидантів є нуклеїнові кислоти, білки, ліпіди, позаяк вони легко взаємодіють із залишками поліненасичених жирних кислот, сульфгідрильними групами і аміногрупами поліпептидів, подвійними зв'язками різних біологічних молекул. Прояв цих реакцій – зміни у генетичному апараті клітин, структурі та функції клітинних мембран, порушенні регуляторних процесів організму [4]. Установлено, що як для туморогенезу, так і для підтримки трансформованого стану клітин активно зростаючих ділянок пухлини необхідне створення всередині клітин гіпероксидних умов. Однак оксидативний стрес, що спостерігається в неопластичній клітині, може виникнути не тільки за надмірності активних форм кисню, але і за недостатності антиоксидантів [5].

Система пригнічення надлишкового автоокиснення складається з неферментної та ферментної ланок. Патогенному впливу оксидантів на організм протистоять спеціалізовані ферментні системи. До специфічних ензимів-антиокси-

дантів можна віднести супероксиддисмутазу, каталазу, глутатіонпероксидазу, глутатіонредуктазу і трансферази [6].

Серед неферментних антиоксидантів можна виділити сполуки, що мають у своїй структурі ароматичне кільце, пов'язане з однією або декількома гідроксильними групами (вітаміни С, D, Е, К, Р, убіхінон, триптофан, фенілаланін, флавоноїди, каротин і каротиноїди, речовини, що мають в своєму складі SH-групи). Етанол, маніт, глюкоза і деякі інші органічні молекули ефективно акцептують синглетний кисень і гідроксильний радикал [6]. При зменшенні надходження в організм і засвоєння екзогенних антиоксидантів (токоферолу, аскорбіату, інших вітамінів-біоантиоксидантів, біофлавоноїдів, поліфенольних сполук) відзначено зниження антиоксидантної активності організму і надмірну ліпопероксидацію [7].

Деякі флавоноїди, такі, як апігенін, геністеїн і катехін, як було встановлено, пригнічують ріст пухлин яєчників, грудної залози, товстої кишки, простати, а також лейкемію [8]. Вважається, що окиснювальний стрес, який виникає внаслідок багаторазової овуляції, може збільшити ризик розвитку пухлин яєчників шляхом індукції пошкодження ДНК. Вживання антиоксидантів може зменшити ризик виникнення раку яєчників, протидіючи окиснювальному стресу. На сьогодні епідеміологічні дані про асоціацію між антиоксидантами і ризиком розвитку раку яєчників є суперечливими [9].

Автори двох перспективних досліджень (L.H. Kushi et al., 1999; K.M. Fairfield et al., 2001) повідомили про відсутність зв'язку між бета-каротином і ризиком розвитку раку яєчників [9]. Крім того, K.M. Fairfield та співавтори (2001) не виявили жодного зв'язку з будь-яким з інших чотирьох основних каротиноїдів ( $\alpha$ -каротин,  $\beta$ -криптоксантин, лікопен і лютеїн) або вітамінами А чи С. Однак вони спостерігали статистично значуще збільшення ризику розвитку раку яєчників, пов'язане з відносно високим вживанням вітаміну Е з їжею [10]. S.A. Silvera та співавтори (2006) встановили, що немає ніякого зв'язку між вмістом в їжі кожного з п'яти основних каротиноїдів і вітамінів А, Е, або С і ризиком розвитку раку яєчників. [9] За іншими даними, антиоксидантна терапія має значення при виключенні періовуляторних порушень у поверхневому епітелії яєчників, які можуть бути пов'язані з туморогенезом [11].

**Мета дослідження:** вивчення рівнів деяких сироваткових неферментних антиоксидантів у пацієнок з епітеліальними цистаденомами яєчників неендометрію походження.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

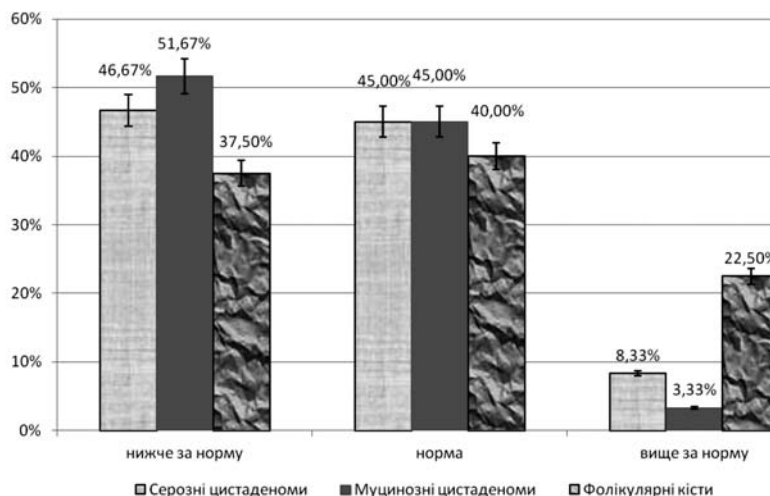
Під спостереженням знаходилися 190 жінок репродуктивного віку, з яких групу С склали 60 жінок з серозними цистаденомами яєчників; групу М – 60 жінок з муцинозними цистаденомами; групу порівняння Ф – 40 пацієнок з фолікулярними кістами яєчників; контрольну групу К – 30 умовно соматично і гінекологічно здорових пацієнок.

Усі жінки груп С, М і Ф були прооперовані. Діагноз був підтверджений гістологічно.

**Середній рівень деяких неферментних антиоксидантів в обстежених жінок у ранню фолікулінову фазу, М±т, мкмоль/л**

Група	Ретинол	α-Токоферол	Церулоплазмін
Серозні цистаденоми, n=60	2,70±0,05 <sup>к.ф</sup>	5,76±0,08 <sup>к.ф</sup>	2,32±0,06 <sup>к.ф</sup>
Муцинозні цистаденоми, n=60	2,71±0,04 <sup>к.ф</sup>	5,83±0,10 <sup>к.ф</sup>	2,23±0,05 <sup>к.ф</sup>
Фолікулярні кісти, n=40	3,12±0,04 <sup>с.м</sup>	6,16±0,12 <sup>с.м</sup>	2,39±0,06 <sup>с.м</sup>
Контрольна, n=30	3,02±0,05	6,35±0,11	2,50±0,02
Норма	2,2-4,2	4-8	2,22-2,81

Примітка. <sup>с.м.к.ф.</sup> – Різниця статистично вірогідна відносно показників у групах С, М, Ф, К (p<0,05).



**Розподіл пацієток залежно від рівнів сироваткового церулоплазміну відносно референтних значень**

Забір крові для проведення досліджень здійснювали в ранню фолікулінову фазу після закінчення менструації. Вміст сироваткового ретинолу (вітаміну А) визначали методом флуоресцентної спектрометрії шляхом його екстрагування н-гексаном, проведення спектрофлуориметрії при довжині хвилі збудження 335 нм і флуоресценції 460 нм [400]. Вміст α-токоферолу (вітаміну Е) у сироватці крові визначали методом J. Viegu у модифікації Р.Ш. Кисилевич і співавторів (1973) [401] за допомогою кількісної спектрофотометричної оцінки утворення продукту взаємодії α-токоферолу з трихлористим залізом у присутності індикатора α-дипіридилу, який дає рожево-коричневе забарвлення, при реєстрації екстинкції при довжині хвилі 520 нм. Визначення активності церулоплазміну у сироватці крові проводили методом Равіна у модифікації С.В. Бестужева, В.Б. Колба шляхом вимірювання оптичної щільності продуктів окиснювання п-фенілендіаміну за участю церулоплазміну після припинення ферментативної реакції з додаванням фтористого натрію при довжині хвилі 530 нм [216].

Статистичне оброблення отриманих даних проводили за допомогою програми Excel.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Середній вік обстежених пацієток із серозними цистаденомами склав 30,10±0,51 року, з муцинозними цистаденомами – 30,17±0,47 року, з фолікулярними кістами – 30,43±0,57 року, контрольної групи – 30,00±0,45 року і достовірно між групами не відрізнявся.

У групі С середній діаметр кістозних утворень дорівнював 9,06±0,60 см, у групі М – 11,97±0,81 см, у групі Ф – 7,19±0,26 см.

Слід відзначити, що під час вивчення вітамінних антиоксидантів було виявлено, що в жодному випадку вміст у сироватці крові ретинолу та α-токоферолу не виходив за межі референтних значень.

При серозних та муцинозних цистаденомах вміст ретинолу був нижчий за такий при фолікулярних кістах в 1,16 разу (p<0,01) і показників контрольної групи – в 1,12 разу (p<0,01) (таблиця). Рівень α-токоферолу в групі С був менший за такий у групі Ф в 1,07 разу (p<0,01) і в групі К – в 1,10 разу (p<0,01), у групі М – відповідно в 1,06 разу (p<0,01) і в 1,09 разу (p<0,01).

Концентрація церулоплазміну у сироватці крові у пацієток з цистаденомами вірогідно не відрізнялася від таких у жінок з фолікулярними кістами. Але в групі С вона була нижче за таку в групі К в 1,08 разу (p<0,01), у групі М – в 1,12 разу (p<0,01).

В обстежених пацієток було встановлене значне коливання рівнів церулоплазміну у сироватці крові відносно рівнів референтного інтервалу (малюнок). У половини пацієток активність церулоплазміну була нижче референтної норми, а у 8,33% жінок з серозними цистаденомами, у 3,33% – з муцинозними цистаденомами і у 22,50% – з фолікулярними кістами перевищувала нормативні показники.

**ВИСНОВКИ**

Отже, у пацієток з епітеліальними цистаденомами неендометрії походження було встановлено зниження рівнів у сироватці крові таких референтних антиоксидантів, як ретинол, α-токоферол, церулоплазмін, серед яких церулоплазмін є найбільш чутливим показником зниження антиоксидантної активності.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні подальші дослідження щодо доцільності проведення неферментної антиоксидантної терапії при реабілітації пацієток, прооперованих з приводу епітеліальних цистаденом яєчників.

**Уровни некоторых сывороточных неферментных антиоксидантов у пациенток с эпителиальными цистаденомами яичников**  
**М.А. Лысенко, В.Г. Дубинина**

**Levels of some serum non-enzymatic antioxidants in patients of reproductive age with epithelial ovarian cystadenomas**  
**M.A. Lysenko, V.G. Dubinina**

**Цель исследования:** изучение уровней некоторых ферментных антиоксидантов в сыворотке крови пациенток с эпителиальными цистаденомами яичников неэндометриоидного происхождения.

**Материалы и методы.** Под наблюдением находились 190 женщин репродуктивного возраста, из которых 60 женщин – с серозными цистаденомами яичников, 60 женщин – с муцинозными цистаденомами, 40 пациенток – с фолликулярными кистами, 30 пациенток – контрольная группа. С помощью спектрофотометрических методов исследованы сывороточные уровни ретинола,  $\alpha$ -токоферола, церулоплазмينا.

**Результаты.** Установлено, что у пациенток с эпителиальными цистаденомами неэндометриоидного происхождения снижены уровни в сыворотке крови таких неферментных антиоксидантов, как ретинол,  $\alpha$ -токоферол, церулоплазмин, среди которых церулоплазмин является наиболее чувствительным показателем снижения антиоксидантной активности.

**Заключение.** Снижение уровней неферментных сывороточных антиоксидантов у пациенток с эпителиальными цистаденомами неэндометриоидного происхождения требует дальнейших исследований с целью определения целесообразности проведения неферментной антиоксидантной терапии при реабилитации таких пациенток после операции.

**Ключевые слова:** эпителиальные цистаденомы яичников, антиоксидантная система, неферментные антиоксиданты, ретинол,  $\alpha$ -токоферол, церулоплазмин.

**The aim of the study:** was to investigate the levels of some non-enzymatic antioxidants in the blood serum of patients with epithelial ovarian cystadenomas of nonendometrioid origin.

**Materials and methods.** It were observed 190 women of reproductive age, of which 60 women with ovarian serous cystadenomas, 60 persons - with mucinous cystadenomas, 40 patients - with follicular cysts, 30 – control group. The serum levels of retinol,  $\alpha$ -tocopherol and ceruloplasmin were determined by using spectrophotometric methods.

**Results.** It was found that in patients with epithelial cystadenomas of nonendometrioid origin it were reduced serum levels of non-enzymatic antioxidants such as retinol,  $\alpha$ -tocopherol, ceruloplasmin, among which ceruloplasmin is the most sensitive indicator of decrease in antioxidant activity.

**Conclusions.** Reduced serum levels of non-enzymatic antioxidants in patients with epithelial cystadenoma of nonendometrioid origin requires further research to determine the feasibility of a non-enzymatic antioxidant therapy in the rehabilitation of patients after surgery.

**Key words:** epithelial ovarian cystadenomas, antioxidant system, non-enzymatic antioxidants, retinol,  $\alpha$ -tocopherol, ceruloplasmin.

**Сведения об авторах**

**Дубинина Владлена Геннадьевна** – Кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики, терапии и радиационной медицины Одесского национального медицинского университета, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 723-84-41. E-mail: vladlena.od@gmail.com.

**Лысенко Марианна Анатольевна** – Хирургическое отделение с методами малоинвазивной диагностики лечения Университетской клиники «Центр восстановительной и реконструктивной хирургии» Одесского национального медицинского университета, 65009, г. Одесса, ул. Тенистая, 8; тел.: (048) 787-14-41, (048) 770-69-00

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Manifestations of oxidative stress and molecular damages in ovarian cancer tissue [Текст] / Falfushynska H.I., Gnatyshyna L.L., Deneha H.V. [et al.] // Ukr. Biochem. J. – 2015. – Vol. 87, № 5. – P. 93–102.
2. Носенко О.М. Доброякісні кістозні утворення яєчників: епідеміологія, патогенез, діагностика та відновлення репродуктивного здоров'я [Текст]: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / О.М. Носенко. – К., 2008. – 40 с.
3. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность у больных при кистамах и раке яичников на фоне полихимиотерапии [Электронный ресурс] / Айзикович Б.И., Лебедева В.А., Верба О.Ю. [и др.] // Со-временные проблемы науки и образования. – 2011. – № 6. Приложение «Медицинские науки». – Режим доступа : <http://online.rae.ru/920>. Заруловок с экрана.
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах [Текст] // Соросский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6, № 12. – С. 13–19.
5. Арсланова Д.Р. Система «перекисное окисление липидов-антиоксиданты» у крыс на разных стадиях онтогенеза и канцерогенеза [Текст]: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д.Р. Арсланова. – Ульяновск, 2009. – 96 с.
6. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека [Текст] / Е.А. Чанчаева, П.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – С. 50–58.
7. Antioxidant nutrients: a systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient [Текст] / Heyland D.K., Dhaliwal R., Suchner U. [et al.] // Intensive Care Med. – 2005. – Vol. 31, № 3. – P. 327–337.
8. The flavonoid nobiletin inhibits tumor growth and angiogenesis of ovarian cancers via the Akt pathway [Текст] / Chen J., Chen A.Y., Huang H. [et al.] // Int. J. Oncol. – 2015. – Vol. 46, № 6. – P. 2629–2638. doi: 10.3892/ijo.2015.2946.
9. Carotenoid, vitamin A, vitamin C, and vitamin E intake and risk of ovarian cancer: a prospective cohort study [Текст] / Silvera S.A., Jain M., Howe G.R. [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2006. – Vol. 15, № 2. – P. 395–397.
10. Risk of ovarian carcinoma and consumption of vitamins A, C, and E and specific carotenoids: a prospective analysis [Текст] / Fairfield K.M., Hankinson S.E., Rosner B.A. [et al.] // Cancer. – 2001. – Vol. 92. – P. 2318–2326.
11. Murdoch W.J. Pathogenic Reactions of the Ovarian Surface Epithelium to Ovulation, Dimethylbenzanthracene, and Estrogen are Negated by Vitamin E [Текст] / W.J. Murdoch // Reproductive Sciences. – 2008. – Vol. 15. – P. 839–845, doi: 10.1177/1933719108322435.

Статья поступила в редакцию 14.04.2016