

THE INFLUENCE OF ULTRASOUND LIPIN INHALATIONS ON THE CONTENT OF PRO- AND ANTIINFLAMMATORY CYTOKINES IN A CONDENSATE OF EXPIRED AIR IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE BRONCHITIS AND CONCOMITANT ARTERIAL HYPERTENSION

*H. Ya. Stupnytska, O. I. Voloshyn*

**Abstract.** The authors have studied the parameters of pro- and antiinflammatory cytokines in a condensate of expired air (CEA) in 43 patients suffering from chronic obstructive bronchitis (COB) with a normal level of arterial pressure (AP) and in 47 subjects with concomitant arterial hypertension (AH). It has been established that during the period of exacerbation of COB with normal AP the content of interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), transforming growth factor (TFG- $\beta_1$ ) and interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) considerably increase. In COB patients with concomitant AH the content of TFG- $\beta_1$  and TNF- $\alpha$  in CEA considerably exceeded those in patients with a normal level of AP. The use of lipin inhalations in multimodality therapy of COB patients with a normal level of AP resulted in a decrease of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , especially TFG- $\beta_1$ . The use of lipin inhalations in patients with concomitant AH diminished the content of TNF- $\alpha$ , TFG- $\beta_1$  in CEA.

**Key words:** obstructive bronchitis, cytokines, arterial hypertension.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald.*-2004.-Vol.8. №1.-P.117-121.

*Надійшла до редакції 29.01.2004 року*

УДК 618.11- 006- 055.2

*Сухаель Бен Мухамед Саїді , О.П.Пересунько, І.Ф.Мещишен*

ПРО- ТА АНТИОКСИДАНТНІ ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЖІНОК З ПУХЛИНАМИ ЯЄЧНИКІВ

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології (зав.- проф. О. В. Кравченко)  
кафедра онкології, променевої діагностики та терапії (зав.- проф. Р. В. Сенютювич),  
кафедра медичної хімії (зав. - проф. І. Ф. Мещишен)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** Вивчені діагностичні можливості показників про - та антиоксидантного стану крові жінок з пухлинами яєчників. Показано, що вміст у крові відновленого глутатіону різко знижений, а рівні малонового альдегіду, церулоплазміну, молекул середньої маси та окисно - модифікованих білків значно вищі при малінізації. Визначення в крові хворих цих показників може стати перспективним напрямком в диференційній діагностиці пухлин яєчників.

**Ключові слова:** глутатіон, малоновий альдегід, молекули середньої маси, церулоплазмін, окисно - модифіковані білки, кров, пухлини яєчників, діагностика.

**Вступ.** Згідно з даними сучасних наукових досліджень, серед існуючих засобів діагностики немає методу, який міг би точно визначити належність пухлини яєчників до доброякісної чи злоякісної [1]. Це призводить до того, що у 80 % осіб рак яєчників виявляється лише на пізніх стадіях.

У нашій роботі показана спроба біохімічного підходу до діагностики пухлин яєчників. У порівнянні з великою кількістю робіт, де використовується апаратні (ультразвук, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія), морфологічні та імуноферментні (СА-125) методи діагностики [1] - у вітчизняній та світовій літературі незаслужено мало місця займають біохімічні дослідження у хворих на пухлини яєчників [1].

На сьогодні інтерес багатьох дослідників привертає увагу вивчення системи глутатіону та ферментів його обміну, які відіграють важливу роль у синтезі ДНК, антиоксидантному та радіаційному захисті, а також в якості сульфгідрильного буфера клітини [3,6].

**Мета дослідження.** Порівняти показники про - та антиоксидантного стану крові у жінок з доброякісними та злоякісними пухлинами яєчників з метою діагностики останніх.

**Матеріал і методи.** Обстежено 64 жінки, серед яких було 15 пацієнок з доброякісними епітеліальними пухлинами яєчників, 27 хворих з межовими пухлинами яєчників та 22 пацієнтки із злоякісними епітеліальними пухлинами яєчників. Контрольну групу склали 11 практично здорових жінок. У всіх пацієнок діагноз верифікований гістологічним дослідженням пухлини яєчників, видаленої при лапаротомії. Всі хворі на рак яєчників були первинними - не отримували перед операцією хіміотерапії.

Всім хворим проводилося клінічне дослідження (скарги, загальний та акушерсько-гінекологічний анамнез, стан статевої, менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічне бімануальне дослідження). При виконанні аналізів крові та сечі використовували загальноприйняті в клініці методи. Ультразвукове дослідження виконане на апараті Алока 280 (Японія) Чернівецького обласного онкоцентру.

Кров у всіх жінок для вивчення про- та антиоксидантних показників забиралася вранці за 1,5-2 години до оперативного втручання.

Еритроцити отримували із цільної крові, стабілізованої розчином гепарину (25 ОД на 1 мл), шляхом центрифугування її впродовж 30 хв при 3000 об/хв. Двічі їх відмивали охолодженим фізіологічним розчином натрію хлориду, осаджували і гемолізували рівним об'ємом дистильованої води.

В еритроцитах і плазмі крові визначали вміст малонового альдегіду (МА) [12], окиснювально-модифікованих білків [8], молекул середньої маси [2], відновленого глутатіону [9] та церулоплазміну [5].

Статистичну обробку проводили методами варіаційної статистики з використанням  $t$ -критерію Стьюдента. Різниці вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Аналіз про- та антиоксидантних показників крові в жінок з істинними доброякісними пухлинами яєчників, межовими пухлинами та раком яєчників визначив наступні особливості.

В еритроцитах крові рівень відновленого глутатіону у хворих на доброякісні кісти, межові пухлини та рак яєчників зменшувався по мірі малігнізації пухлини на 19,0, 38,1 і 47,6% відповідно в порівнянні з контрольною групою. Відновлений глутатіон - основний компонент глутатіонової антиоксидантної системи [7]. За даними літератури [10], його вміст у тканинах злоякісних новоутворень різко підвищений. Значний ріст у них спостерігається і активності ферментів, які використовують відновлений глутатіон як кофактор - глутатіонпероксидази і глутатіонтрансферази. Пониження рівня відновленого глутатіону в еритроцитах можна розглядати як посилення його використання по мірі малігнізації пухлини.

Вміст у плазмі крові церулоплазміну був пониженим у жінок з доброякісними кістами (на 21,8%), але підвищувався у хворих на межовані пухлини і рак яєчників на 17,9 і 30,4% відповідно в порівнянні з контролем (табл.) Церулоплазмін - основний антиоксидант плазми крові. Циркуючи в крові, він знешкоджує метаболіти пероксидного окиснення ліпідів та гальмує утворення найактивнішого кисневого радикала - гідроксильного. Остання функція церулоплазміну відома як фероксидаза і пов'язана з окисненням  $Fe^{2+}$  у  $Fe^{3+}$ , що в кінцевому рахунку призводить до пригнічення утворення гідроксильного радикала в реакції Фентона [7].

Значної уваги заслуговують властивості церулоплазміну як білка гострої фази. Показано [1], що рівень церулоплазміну значно зростає при різноманітних онкологічних захворюваннях. Він виступає як ендогенний модулятор запалення за рахунок інактивації активних форм кисню, які продукуються фагоцитувальними лейкоцитами, кількість яких при раку яєчників різко підвищена [1].

Ріст продукції активних форм кисню за умов канцерогенезу призводить до посилення ліпопероксидації і підвищеного утворення одного із кінцевих метаболітів розпаду поліенових кислот - малонового альдегіду. За нашими даними, вміст малонового альдегіду в еритроцитах крові хворих на доброякісні і межові кісти підвищений у межах 19-20% у порівнянні зі здоровими жінками. Значний ріст малонового альдегіду (на 36,6%) спостерігався при захворюванні на рак яєчників.

Як відомо [4,10], в основі пошкоджувальної дії вільнорадикальних продуктів ліпопероксидації лежить їх властивість ковалентно модифікувати біополімери, у першу чергу, білки.

Згідно з отриманими результатами (табл.) ступінь окисно-модифікованих білків плазми крові нейтрального ( $E_{370}$ ) й основного ( $E_{430}$ ) характеру не зазнає змін при доброякісних кістах ( $P > 0,05$ ). Водночас при межованих пухлинах, і особливо раку яєчників, цей показник вірогідно підвищується (на 32,0 і 46,4% для альдегідо- та кетонпохідних нейтрального характеру та на 64,4 і 72,6% - основного характеру) у порівнянні із здоровими жінками.

Таблиця

Про- та антиоксидантні показники крові жінок з пухлинами яєчників (M±m)

Групи	МА еритроцитів, (мкмоль/мл)	Глутатіон відновлений еритроцитів, (мкмоль/мл)	Церулоплаз мін плазми крові, (мг/л)	Молекули середньої маси плазми крові, (о.о.г./мл)	ОМБ E <sub>370</sub> плазми крові, (ммоль/г білка)	ОМБ E <sub>430</sub> плазми крові, (ммоль/г білка)
Здорові жінки	16,1±0,36	2,1±0,03	267,7±5,69	0,32±0,01	0,97±0,03	0,73±0,04
Кісти доброякісні	19,6±0,42 p <sub>1</sub> <0,001	1,7±0,05 p <sub>1</sub> <0,001	209,2±8,57 p <sub>1</sub> <0,001	0,31±0,01 p <sub>1</sub> >0,05	1,07±0,05 p <sub>1</sub> >0,05	0,79±0,04 p <sub>1</sub> >0,05
Кісти межові	19,3±0,55 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> >0,05	1,3±0,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	315,5±6,00 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	0,39±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,28±0,07 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	1,20±0,08 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001
Рак яєчників	22,0±0,55 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,01 p <sub>3</sub> <0,01	1,1±0,02 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01	349,1±5,23 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,005	0,41±0,01 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> >0,05	1,42±0,025 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,001	1,26±0,027 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001 p <sub>3</sub> <0,01

**Примітки:** P<sub>1</sub> – у порівнянні з контролем; P<sub>2</sub> – у порівнянні з доброякісними кістами; P<sub>3</sub> – у порівнянні з межовими кістами

На відміну від пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) окислювальна модифікація білків (ОМБ) при окислювальному стресі (порушення рівноваги між анти- і прооксидантною системами в бік переважання генерації активних форм кисню (АФК)), має специфічний характер. При вільнорадикальній патології перш за все відбувається окиснення ліпідів, інтенсивність якого залежить від стану антиоксидантного захисту тканин. Білки окиснюються на другому етапі й у цей процес включаються не лише АФК, але й інші радикальні продукти, зокрема органічні радикали ПОЛ [10]. На глибоких стадіях окиснювального стресу, коли спостерігається виснаження антиоксидантного захисту тканин, у нашому випадку при раку яєчників у жінок, мають місце більш виражені окиснювальні руйнування білків. Внаслідок особливостей хімічної будови білків, їх функціональної активності, яку вони проявляють у різних тканинах, їх окиснювальна деструкція може бути однією з патогенетичних ланок онкологічних захворювань, що переходять на тлі окиснювального стресу.

Відомо [10], що ОМБ притаманна підвищена чутливість до протеолізу й фактично в організмі людини протеолітичному розщепленню піддаються окиснені білки. При фрагментації білків утворюються низькомолекулярні фрагменти, які з клітин надходять у кров, викликаючи, таким чином, метаболічну інтоксикацію. Для оцінки інтоксикаційного синдрому нами проведено сумарне визначення молекул середньої маси (МСМ). Результати досліджень показали, що в плазмі крові жінок, у яких наявні доброякісні кісти, рівень МСМ не відрізняється від контролю, тоді як у жінок, хворих на межові пухлини і рак яєчника, він був вірогідно підвищений на 22 і 28% відповідно.

Таким чином, рівень про- та антиоксидантних показників крові у жінок є чутливим тестом стану перебігу малігнізації пухлин яєчників.

#### Висновки.

1. Вміст у крові відновленого глутатіону різко знижується, а малонового альдегіду, церулоплазміну, окиснювальної модифікації білків та молекул середньої маси вірогідно підвищується в процесі малігнізації пухлин яєчників.

2. Визначення в крові цих показників може стати перспективним напрямком диференціальної діагностики доброякісних та злоякісних пухлин яєчників.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані дані є основою для подальшого визначення параметрів концентрації глутатіону та ферментів його обміну і виконанні ним біологічних функцій по кожній нозології пухлин яєчників (доброякісна, межова, злоякісна), що може бути використано в диференціальній їх діагностиці та прогнозі лікування.

**Література.** 1. Бердинських Н. К., Курциж К. В., та ін. Церулоплазмін: Функції в організмі, фармакологічні властивості та використання в клінічній практиці. - Київ: Просвіта, 2001. - 46с. 2. Габриелян П. И.,

Липатова И. В. Опыт использования показателя средних молекул в крови для диагностики нефрологических заболеваний у детей // Лаб. дело. - 1984. - № 3. - С.138-140. 3. Гороженская Э.Г., Ларионова В.Б., Зубрыхина Г.Н. и др.. Содержание глутатиона и активность глутатион-S-трансферазы как фактор прогноза эффективности лекарственной терапии больных раком яичников. //Рос. онкол. ж. - 2002. - №5. - С.29-32. 4. Давыдов В.В., Божков А.И. Метаболизм эндогенных альдегидов: участие в реализации повреждающего действия оксидативного стресса и его возрастные аспекты //Биомед. химия. - 2003. - Т.49, №4. - С.374-387. 5. Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь, 1982. - 311 с. 6. Короткина Р.И., Мацкевич Г. Н., Девликанова А.Ш. и др. Сравнительные исследования активности ферментов глутатиона и антиоксидантных ферментов в злокачественных и доброкачественных опухолях легких человека //Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002. -Т.133, №6. - С.697-700. 7. Меццишен І.Ф. Обмін речовин у людини. - Чернівці: Медінститут, 1993. - 180 с. 8. Меццишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Бук. мед. вісник. - 1998. - Т.2, №1. - С.156-158. 9. Меццишен І.Ф., Петрова І.В. Окисление и восстановление глутатиона в органах крыс при введении этония //Укр.биохим ж. - 1983. - Т.55, №5. - С.571-573. 10. Меццишен І.Ф., Пальовий В.П. Механізм окислювальної модифікації білків //Бук. мед. вісник. - 1999. -Т.3, №1. - С.196-205. 11. Нагорна В.Ф., Марічереда В.Г. Діагностика пухлин яєчників: сьогодення і перспектива //Одес. мед. ж. - 2000. - №1. - С.83-87. 12. Стальная И.Д., Гаршивили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты //Совр. методы в биохимии. - М.: Медицина, 1977. - С.66-68.

## THE PRO- AND ANTIOXIDANT INDICES OF BLOOD IN WOMEN WITH OVARIAN TUMOURS

*Saidi Souhail ben Mohamed, A.P.Peresunko, I.F.Meshychshen*

**Abstract.** The diagnostic possibilities of pro - and antioxidant indices of the blood in women with ovarian tumors have been studied. It has been established that the content of reduced glutathione is sharply decreased, and the indices of malon aldehyde, ceruloplasmine, medium mass molecules and oxidation modification proteins are significantly high in patients with malignization. The determination of these indices in the patients blood can become a perspective trend essential for differential diagnostics of ovarian tumors.

**Key words:** glutathione, malon aldehyde, medium mass molecules, ceruloplasmine, oxidation modification proteins, blood, ovarian tumours, diagnostics.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald.-2004.-Vol.8, №1.-P.121-124.*

*Падійшла до редакції 9.01.2004 року*