

УДК: 618.1-006-078.33

І. Л. Вовчук, канд. біол. наук, доц., **С. С. Чернадчук**, асп.

Одеський національний університет ім. І. І. Мечникова,
кафедра біохімії,
вул. Дворянська, 2, Одеса, 65026, Україна

АКТИВНІСТЬ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ В ПУХЛИННИХ ТКАНИНАХ ТІЛА МАТКИ

Визначали активність лужної фосфатази у тканинах жінок з доброякісними та злоякісними пухлинами тіла матки. Серед доброякісних новоутворень найбільшу активність лужної фосфатази було визначено у трансформованій тканині за аденоматозу. У зразках злоякісних пухлин ендометрію встановлено зменшення активності лужної фосфатази, яке корелює із зниженням ступеня диференціації пухлинних клітин.

Ключові слова: ендометрій, аденокарцинома, лужна фосфатаза.

Останнім часом у лабораторну практику міцно увійшли біохімічні методи визначення деяких пухлинних маркерів, які дозволяють діагностувати, оцінювати ефективність лікування і виявляти рецидиви онкологічних новоутворень [1, 2].

Відповідно до визначення Я. В. Бохмана [3], «пухлинний маркер» — це будь-яка білкова субстанція, що виявляється в онкологічного хворого і корелює з наявністю пухлини, ступенем її поширення і регресією в результаті лікування.

Найбільш інформативним метаболічним пухлинним маркером при деяких патологіях вважають термостабільну лужну фосфатазу (ЛФ) [4].

Лужна фосфатаза (КФ 3.1.3.1.) відноситься до числа ферментів, широко розповсюджених у тканинах організму людини. Фермент приймає участь у реакціях фосфорилування та дефосфорилування як фосфотрансфераза, а також може виконувати функції гідролаз, здійснюючи гідроліз однозаміщених фосфорнокислих ефірів аліфатичних спиртів і фенолів.

В сироватці крові встановлено підвищення ЛФ при таких патологічних станах організму, як порушення процесу остеогенезу, інфекційний мононуклеоз, цироз печінки, остеогенна саркома, рахіт, а також за наявності метастазів пухлин у кісткову тканину [5].

У диференційній діагностиці ЛФ використовується в якості маркерного ферменту при новоутвореннях тіла матки, молочної залози, яєчників, простати [5, 6].

На підставі гістохімічних аналізів було показано, що в нормі в ендометрії активність ЛФ дуже незначна; щодо пухлинної тканини, то більшість досліджень була присвячена морфологічним, а не біохімічним методам визначення [7].

У зв'язку з цим мета нашої роботи — біохімічне визначення активності ЛФ у тканинах доброякісних і злоякісних новоутворень тіла матки.

Матеріали і методи

Дослідження були проведені на базі кафедри біохімії Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова й Одеського обласного онкодиспансеру.

Активність лужної фосфатази визначали в екстрактах тканин 50 жінок з доброякісними новоутвореннями в міометрії та 38 жінок із злоякісними пухлинами ендометрію.

Патоморфологічні діагнози були верифіковані за міжнародною класифікацією ВОЗ із визначенням морфологічного стану і ступеня диференціації пухлин [8].

Екстракт тканини готували на холоді на 0,9 % розчині хлориду натрію в співвідношенні 1:10. Активність лужної фосфатази визначали за загальноприйнятою методикою [9]. Лужна фосфатаза гідролізує фенілфосфат з утворенням фосфату та фенілу, який у присутності перйодату натрію реагує з 4-амінофеназоном і дає червоне забарвлення, інтенсивність якого пропорційна активності ферменту.

Проби колориметрували при довжині хвилі 560 нм на СФ-48. Загальну ферментативну активність виражали в нМ фенолу / 10 хвилин · 4 мг тканини. Оцінку вірогідності отриманих результатів проводили за допомогою t — критерію Стьюдента [10].

Результати досліджень

Нами встановлено, що активність ЛФ за наявності доброякісних пухлин вірогідно підвищується у порівнянні з кістоматозною атрофією, що може свідчити про посилення процесів фосфорилування та дефосфорилування у неотрансформованих клітинах (табл. 1). В примикаючій до пухлини тканині активність ферменту, який є мембранозв'язаним, вірогідно зростає в 1,1—1,3 раза, що вказує на посилення цих процесів у білках міжклітинного матриксу.

Нами встановлено підвищення активності ферменту за аденоматозу (cancer in situ) в 1,8—3,4 раза у порівнянні з іншими доброякісними новоутвореннями, що може свідчити про активні гідролітичні процеси, які відбуваються в трансформованій клітині.

Збільшення активності ЛФ можна пояснити більш інтенсивною експресією гена, який кодує структуру ферменту, або порушеннями у системі фермент-інгібуючої взаємодії, що спостерігали також інші дослідники відносно інших гідролаз [2].

У порівнянні з доброякісними новоутвореннями активність ЛФ за наявності злоякісного процесу була в середньому вищою у 2,8 раза. Ці зміни можна оцінювати як відповідну захисну реакцію організму на процеси малігнізації та інвазії клітин через те, що ЛФ приймає

участь у гідролізі фосфамідів, які є цитотоксичними агентами для пухлинних клітин [11].

Таблиця 1

Активність лужної фосфатази (ЛФ) у жінок з доброякісними новоутвореннями в тілі матки

Патоморфологічний діагноз	n	Активність ЛФ (нМфенолу / 10 хвилин на 4 мг тканини)	
		Тканина з онкопатологією	Примикаюча тканина
Кістоматозна атрофія	10	726, 250 ± 70,3	750,324 ± 73,1
Фібролейоміома	14	901, 414 ± 87,1	1074,594 ± 93,1
Гіперплазія+ ендометріоз	11	1119,716 ± 99,8 ↑	1692,896 ± 154,8*
Гіперплазія	8	1367, 806 ± 120,2 ↑	1455,356 ± 134,2
Аденоматоз	7	2490, 000 ± 236,3 ↑	2890,050 ± 268,5*
В середньому		1321,037 ± 122,7	1572,644 ± 144,7

Примітки: n — кількість хворих жінок;

* — вірогідна різниця між показниками примикаючої тканини та тканини з онкопатологією ($p < 0,05$);

↑ — вірогідна різниця між показниками доброякісних новоутворень у порівнянні з кістоматозною атрофією ($p < 0,05$).

У зразках тканин жінок із аденокарциномою ендометрію спостерігали зменшення активності ЛФ (табл. 2), яке корелює із зниженням ступеня диференціації пухлинних клітин.

Цей факт знаходить своє пояснення з позиції концепції О. К. Хмельницького [12] про існування в пухлинному ендометрії, який є гормоночутливим, родоначальних стовбурових клітин, здатних диференціюватися в спеціалізовані гормоночутливі елементи, які корелюють із ступенем злоякісності аденокациноми тіла матки і зв'язані з активністю ЛФ у цих пухлинах.

Згідно з результатами переважної більшості досліджень [13, 14] у складі високодиференційованих аденокацином ендометрію основним клітинним типом є естроген-прогестерончутливі елементи (ЕП-клітини), в яких за допомогою гістохімічних методів виявлена висока активність ЛФ. В об'єктах досліджень із зазначеною патологією зустрічаються також клітини, які мають рецептори тільки до естрадіолу (Е-клітини) або прогестерону (П-клітини), а також незначну кількість стовбурових ракових клітин (СТ-клітин), позбавлених гормональних рецепторів.

У групі помірнодиференційованих раків домінують естрогенчутливі клітини, характерною ознакою яких є зниження активності ЛФ.

Гістологічними методами активність ЛФ не виявляється в низькодиференційованій аденокарциномі, яка позбавлена гормональних рецепторів і має найбільш високий проліферативний потенціал [12], однак за допомогою біохімічних методів нами встановлено зниження активності ферменту у порівнянні з високодиференційованими формами.

Таблиця 2

Активність лужної фосфатази у жінок з аденокарциномою ендометрію

Патоморфологічний діагноз	n	Активність ЛФ (нМфенолу / 10 хвилин на 4 мг тканини)	
		Пухлина	Примикаюча тканина
Високодиференційована аденокарцинома	13	4453,925 ± 433,5	5913,325 ± 576,1*
Помірнодиференційована аденокарцинома	17	3739, 591 ± 265,1	4341,420 ± 399,2
Низькодиференційована аденокарцинома	8	3008, 750± 294,6 ↓	3847,260 ± 364,1*
В середньому		3734,088 ± 331,0	4700,668 ± 446,4

Примітки: n – кількість хворих жінок;

* – вірогідна різниця між показниками примикаючої тканини та тканини з онкопатологією (p < 0,05);

↓ – вірогідна різниця між показниками низькодиференційованої аденокарциноми та іншими злоякісними пухлинами (p < 0,05).

Активність ЛФ в примикаючих до злоякісної пухлини тканинах підвищується (в порівнянні з тканиною пухлини) в 1,2—1,4 рази, що може свідчити про інтенсивні гідролітичні процеси у місці контакту нормальної та пухлинної клітин, які сприяють неотрансформації та інвазії злоякісних клітин у нормальні тканини.

Таким чином, визначення активності ЛФ, яка є онкомаркером, може мати практичне значення для біохімічної оцінки проліферативних процесів в ендометрії.

Висновки

1. Серед доброякісних новоутворень найбільшу активність лужної фосфатази було визначено у неоттрансформованій тканині за аденоматозу.

2. У зразках злоякісних пухлин ендометрію встановлено зменшення активності лужної фосфатази, яке корелює із зниженням ступеня диференціації пухлинних клітин.

Література

1. *Аиروفян Л. А., Харченко Н. В., Антонова И. Б.* и др. Возможности профилактики и ранней диагностики рака тела матки // *Материалы V российской онкологической конференции*, М., 27—29 ноября, 2001.
2. *Алексеева М. Л., Фанченко Н. Д., Новиков Е. А.* и др. Опухолевые маркеры в гинекологии // *Акушерство и гинекология*. — 1995. — № 5. — С. 35—37.
3. *Бохман Я. В.* Руководство по онкогинекологии. — Л., 1989.
4. *Zhimizn N., Wakatsuki T., Murakami A.* et al. // *Onkology*. — 1987. — Vol. 44. — P. 240—244.
5. *Агеев А. К.* Гистохимия щелочной и кислой фосфатазы человека в норме и при патологии // *Медицина*. — 1996. — С. 144.
6. *Cantarow W., Stolbach L.* et al. The Value of tumor Markers in cancer of the ovary // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1981. — Vol. 7. — № 8. — P. 1095—1098.
7. *Tholander B., Taube A., Lindgren A.* Pretreatment serum levels of CA 125, carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen, and placental alkaline phosphatase in patients with ovarian carcinoma, border line tumors or benign adnexal masses // *Gynecol. Oncol.* — 1990. — V. 39. — № 1. — P. 16—25.
8. *Всемирная организация здравоохранения* // *Материалы ежегодных отчетов*, Санкт-Петербург, 1981.
9. *Kind J.* // *J. Clin. Pathol.*, — 1954. — № 7. — P. 322.
10. *Рокицкий П. Ф.* Биологическая статистика. — Минск: Высш. школа, 1961. — С. 326.
11. *Foley G. E., Friedman O. M., Drolet B. P.* // *Cancer Research*. — 1961. — Vol. 21. — P. 57—63.
12. *Хмельницкий О. К.* Патоморфологическая диагностика гинекологических заболеваний. — СПб.: Сотис, 1994. — С. 233—235.
13. *Чернадчук С. С.* Загальний вміст фенолстероїдів у жінок з доброякісними та злоякісними пухлинами ендометрію // *Вісник ОНУ*. — 2002. — Т. 7, вип. 1. — С. 235—239.
14. *Берштейн Л. М., Гамаюнова В. Б., Коваленко И. Г.* и др. Содержание эстрогенов в опухоли и клинико-морфологическая характеристика рака эндометрия: роль модифицирующих факторов // *Вопр. онкол.* — 1999. — Т. 45, № 2. — С. 142—146.

І. Л. Вовчук, С. С. Чернадчук

Одесский национальный университет им. И. И. Мечникова, кафедра биохимии
ул. Дворянская, 2, Одесса, 65026, Украина

**АКТИВНОСТЬ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ В ОПУХОЛЕВЫХ
ТКАНЯХ ТЕЛА МАТКИ**

Резюме

Исследовали активность щелочной фосфатазы в тканях женщин с доброкачественными и злокачественными опухолями тела матки. Установлено, что среди доброкачественных новообразований наибольшей активностью щелочной фосфатазы отличалась трансформированная ткань при аденоматозе. В образцах злокачественных опухолей эндометрия обнаружено уменьшение активности щелочной фосфатазы, которое коррелирует со степенью снижения дифференциации опухолевых клеток.

Ключевые слова: эндометрий, аденокарцинома, щелочная фосфатаза.

I. L. Vovchuk, S. S. Chernadchuk

Odessa National I. I. Mechnikov University, Department of Biochemistry,
Dvoryanskaya St., 2, Odessa, 65026, Ukraine

**THE ACTIVITY OF ALKALINE PHOSPHATASE IN THE TUMOR
TISSUES OF THE WOMB**

Summary

Activity of alkaline phosphatase was researched in the tissues of women, who had benign and malignant tumors of womb. The greatest activity of alkaline phosphatase among all benign miometrial neoplasm was found out at adenomatosis. The correlation between the decreasing activity of alkaline phosphatase amount and lessening tumor differentiation of the endometrial was discovered in the malignant tumor patterns.

Key words: endometrium, cancer, alkaline phosphatase.