

Liczba miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) – markera stresu oksydacyjnego – w prawidłowym i nowotworowo zmienionym *endometrium* u kobiet

Apurinic/apyrimidinic sites (AP) – stress oxidative marker – in normal and neoplastic human *endometrium*

Prządka-Rabaniuk Dorota¹, Postawski Krzysztof²

¹ II Klinika Położnictwa i Ginekologii WUM w Warszawie

² II Katedra i Klinika Ginekologii UM w Lublinie

Streszczenie

Cel pracy: Badanie liczby miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP), markera stresu oksydacyjnego, w DNA utkania niezmiennego nowotworowo *endometrium* i w guzach gruczołowych błony śluzowej macicy u kobiet. Poszukiwanie odpowiedzi na pytanie, czy liczba miejsc AP może być markerem zaawansowania guza.

Materiał i metody: Liczbę miejsc AP w przeliczeniu na 105 par zasad określono w 33 próbkach utkania nowotworowego oraz 20 tkankach niezmiennego nowotworowo *endometrium* przy użyciu Oxidative DNA Damage Kit Quantitative (Kamiya Biomedical Company).

Wyniki: Średnia liczba miejsc AP w DNA niezmiennego nowotworowo błony śluzowej macicy wynosiła $6,0 \pm 1,21$. Średnia liczba miejsc AP w DNA guzów gruczołowych *endometrium* ($21,75 \pm 2,54$) była znamienne wyższa ($p=0,00047$) niż odnotowana w grupie referencyjnej ($6,57 \pm 1,65$), w której skład wchodziły próbki *endometrium* proliferativum, secretivum oraz hyperplasticum. Nie stwierdzono różnic w liczbie miejsc AP w relacji do stopnia FIGO oraz głębokości naciekania ściany macicy przez nowotwór.

Wnioski: W guzach gruczołowych *endometrium* u kobiet liczba miejsc AP:

- 1) jest wyższa niż odnotowana w niezmiennym nowotworowo błonie śluzowej macicy,
- 2) nie może być markerem zaawansowania nowotworu.

Słowa kluczowe: **stres oksydacyjny / miejsca AP / nowotwory *endometrium* / błona śluzowa macicy /**

Abstract

Objectives: To evaluate apurinic/apyrimidinic sites (AP), one of the oxidative stress markers in normal and cancerous human *endometrium* and determine whether AP sites could be a molecular marker of endometrial cancer advancement.

Material and methods: AP sites were investigated in DNAs of 33 endometrial cancer (EC) and 20 noncancerous endometrial samples using Oxidative DNA Damage Kit Quantitative (Kamiya Biomedical Company).

Adres do korespondencji:

Krzysztof Postawski
II Katedra i Klinika Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
20-954 Lublin, ul. Jaczewskiego 8
tel. 081 7244686
e-mail: postawski@yahoo.com

Otrzymano: 25.07.2009
Zaakceptowano do druku: 30.08.2009

Results: Mean AP sites in noncancerous endometrium was 6.0 ± 1.21 per 105 base pair. In EC group the mean AP sites level was greater than estimated in the reference group containing proliferative, secretory and hyperplastic endometrial samples ($p < 0.05$). There was no relation between AP sites and EC FIGO grading or the depth of the uterine wall neoplastic invasion.

Conclusions: In EC mean AP sites level is greater than estimated in noncancerous endometrium. AP sites are not a molecular marker of EC advancement.

Key words: **oxidative stress / AP sites / endometrial neoplasms / endometrium /**

Wstęp

Stres oksydacyjny definiowany jest, jako stan, w którym wytwarzanie reaktywnych form tlenu (*reactive oxygen species* - ROS), głównie w postaci wolnych rodników, czyli substancji posiadających niesparowane elektrony w cząsteczce, przewyższa zdolność antyoksydacyjną komórek lub tkanek [1]. Nieliczne badania nad stresem oksydacyjnym w tkaniu gruczolakoraków *endometrium* nasuwają podejrzenia, że jedną z przyczyn destabilizacji genomu w procesie karcinogenezy w *endometrium* może być stres oksydacyjny, którego uznanym markerem jest obok poziomu 8-oksy-guaniny, liczba miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) [1, 2, 3, 4, 5]. Powstające samoistnie albo na drodze naprawy bądź alkilacji DNA lub w wyniku depurynacji niestabilnych adduktów DNA miejsca AP mogą być przyczyną onkogennych mutacji, a hamując syntezę kwasu dezoksyrybonukleinowego, mogą spowodować śmierć komórki [6].

Podczas prawidłowego cyklu miesięcznego w błonie śluzowej macicy u kobiet notowana jest zależna przede wszystkim od poziomu glutationu i hormonalnej, głównie przez estrogeny, regulacji jego metabolizmu, równowaga procesów utleniania i redukcji, która zapobiega wystąpieniu stresu oksydacyjnego [7]. W tkaniu raka *endometrium* u kobiet Punnonen i wsp. informują o zmniejszeniu zdolności antyoksydacyjnych w tkance nowotworowej. Grupa Punnonena u kobiet fińskich i Japonek stwierdziła niższą aktywność dysmutazy ponadtlenkowej oraz transferazy glutationowej i jednocześnie zwiększenie peroksydacji lipidów w relacji do zanotowanych w prawidłowym *endometrium* [2]. Jako jedyni Ohwada i wsp. donieśli, że wyższa w relacji do prawidłowej błony śluzowej jamy macicy aktywność peroksydazy glutationowej, obniża się istotnie w najmniej zróżnicowanych guzach [3]. Zmniejszenie aktywności enzymu grupa Ohwady notowała ponadto w nowotworach wykazujących głębokie naciekanie błony mięśniowej trzonu macicy oraz w tych, w których tkaniu występował dodatkowo rozrost przednowotworowy *endometrium*. Wspomniani badacze uważają, że aktywność tej peroksydazy w tkance raka *endometrium* może być markerem zaawansowania schorzenia, a prawdopodobnie, tak jak u chorych na raka oskrzela, umożliwi przewidywanie skuteczności chemioterapii [8].

Wobec wzrostu zachorowalności stanowiącego aktualnie poważny problem społeczny i jeden z najważniejszych problemów onkologii ginekologicznej, badanie liczby miejsc AP w odniesieniu do stanu histoklinicznego raka *endometrium* może być ważnym przyczynkiem dla badań gruczolakoraków błony śluzowej trzonu macicy u kobiet. Istotną inspiracją aktywności badawczej była chęć odpowiedzi na pytanie, czy ilościowa ocena występowania oksydacyjnej modyfikacji DNA może stanowić molekularny marker zaawansowania nowotworu.

Materiał i metodyka

Materiał do badań liczby miejsc AP stanowiło utkanie gruczolakoraków błony śluzowej macicy o masie od 0,04 do 0,3g w zależności od wielkości zmiany nowotworowej uzyskane bezpośrednio na sali operacyjnej z usuniętych macic 33 pacjentek w wieku od 43 do 85 lat (średnia $63,9 \pm 1,7$ SEM), leczonych operacyjnie w II Katedrze i Klinice Ginekologii Uniwersytetu Medycznego w Lublinie.

Tkanekę pobraną podczas zabiegu operacyjnego po umieszczeniu w próbkach Eppendorfa natychmiast zamrażano w ciekłym azocie i przechowywano w -80°C . Preparatykę kwasu dezoksyrybonukleinowego wykonywano po oddzieleniu tkanki nowotworowej od prawidłowej pod powiększeniem lupowym.

Wyniki badań oksydacyjnej modyfikacji nukleozad w tkaniu guzów gruczolowych *endometrium* odnoszono do rezultatów uzyskanych w DNA wyizolowanym z niezmienionej nowotworowo błony śluzowej macicy pobranej od operowanych głównie z powodu mięśniaków macicy innych 20 pacjentek w wieku od 40 do 84 lat (średnio $49,5 \pm 2,4$ SEM). Dodatkowo przeprowadzono analizę liczby miejsc AP w odniesieniu do rezultatów odnotowanych w grupie referencyjnej ($n=14$), do której zaliczono wyniki badań markera stresu oksydacyjnego w poszczególnym *endometrium* wzrostowym, wydzielniczym i rozrostowym. Dla stopnia zróżnicowania komórek gruczolakoraka wyróżniono grupy leczonych (G_1 , G_2 , G_3) według klasyfikacji WHO (tzw. *grading*) [9].

W celu analizy klinicznego zaawansowania choroby nowotworowej *endometrium* według klasyfikacji FIGO (tzw. *staging*) [10] wyodrębniono grupę z I stopniem oraz grupę z wyższym klinicznie zaawansowaniem nowotworu, zaliczając do niej leczone ze stopniami II i III. W badanej grupie nie stwierdzono nowotworów spełniających kryteria dla stopnia IV.

Określono penetrację błony mięśniowej macicy w grupach z naciekaniami poniżej połowy ($<1/2$) i z naciekaniami głębokim przekraczającym $1/2$ grubości ściany ($>1/2$). Liczbę miejsc AP analizowano też w stosunku do wskaźnika BMI (*Body Mass Index*). DNA izolowano przy użyciu zestawu TriPure Isolation Reagent (Roche Applied Science), a liczbę miejsc AP oceniano kolorymetrycznie przy użyciu Oxidative DNA Damage Kit Quantitative (Kamiya Biomedical Company) [11].

Analiza statystyczna ilości miejsc AP w DNA przeprowadzona została przy zastosowaniu pakietu Statistica for Windows wersja 5.1G (StatSoft Inc, USA) i obejmowała zakres wartości liczbowych, średnią arytmetyczną, odchylenie standardowe (SD) i standardowy błąd średniej (SEM). Istotność statystyczną między wartościami średnimi wyliczano stosując test U Manna-Whitneya.

Liczba miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) – markera stresu oksydacyjnego...

Do analizy zależności między zmiennymi użyto współczynnika korelacji R Spearmana. Za graniczny statystycznie poziom istotności przyjęto wartość $p=0,05$.

Wyniki

Liczba miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) (\pm SEM) w 10^5 par zasad (bp) w DNA niezmiętej nowotworowo błony śluzowej macicy u kobiet.

Średnia liczba miejsc AP w DNA niezmiętej nowotworowo błonie śluzowej macicy uzyskanej od 20 leczonych operacyjnie wynosiła $6,0 \pm 1,21$ przy rozrzucie indywidualnych wartości od 0,104 do 20,8 ale przy medianie 3,66. Wiek leczonych operacyjnie kobiet nie wpływał na analizowaną liczbę miejsc AP ($R=-0,04$; $p=0,87$).

Występowanie badanej oksydacyjnej modyfikacji DNA w relacji do morfologii błony śluzowej macicy nie wykazywało różnic w liczbie miejsc AP zarówno w *endometrium* wzrostowym, wydzielniczym, rozrostowym czy zanikowym.

W błonie śluzowej wzrostowej ($n=4$) średnia liczba miejsc AP wynosiła $7,35 \pm 4,63$. Zaobserwowano narastanie liczby miejsc AP wraz z wiekiem lecz nie potwierdzono tego zjawiska statystycznie ($R=0,47$; $p=0,53$) prawdopodobnie ze względu na liczebność grupy.

W *endometrium* wydzielniczym ($n=6$) średnia liczba modyfikacji AP wynosiła $7,08 \pm 2,71$ przy mniejszym rozrzucie wartości. Podobne zjawisko odnotowano w przypadkach błony śluzowej atroficznej macicy ($n=6$), gdzie średnio poziom miejsc AP wynosił $4,67 \pm 1,25$. W obu podgrupach *endometrium* (wydzielniczego i atroficznego) nie stwierdzono korelacji między zawartością modyfikacji DNA i wiekiem operowanych kobiet ($R=0,14$; $p=0,78$ vs $R=0,03$; $p=0,96$).

W *endometrium* rozrostowym ($n=4$) średnia liczba miejsc AP w DNA wynosiła $5,03 \pm 0,66$ przy najmniejszym ze wszystkich podgrup rozrzucie wartości. Ilość miejsc AP malała relatywnie do wieku leczonych ($R=-0,63$), jakkolwiek zależność ta nie znalazła potwierdzenia statystycznego ($p=0,34$).

Na podstawie podanych wyżej wartości występowania miejsc AP w *endometrium* stworzono grupę referencyjną obejmującą wzrostową, wydzielniczą i hiperplastyczną błonę śluzową macicy z wyłączeniem *endometrium* zanikowego, pomimo że analiza zbiorcza wyłonionej grupy ($n=14$) wykazała, że średnia liczba miejsc AP ($6,57 \pm 1,65$) nie różniła się istotnie od odnotowanej w sześciu przypadkach *endometrium* zanikowego ($p=0,62$).

W niezmiętej nowotworowo błonie śluzowej macicy u kobiet z grupy referencyjnej nie odnotowano korelacji między liczbą miejsc AP a indeksem BMI ($R=-0,04$; $p=0,89$).

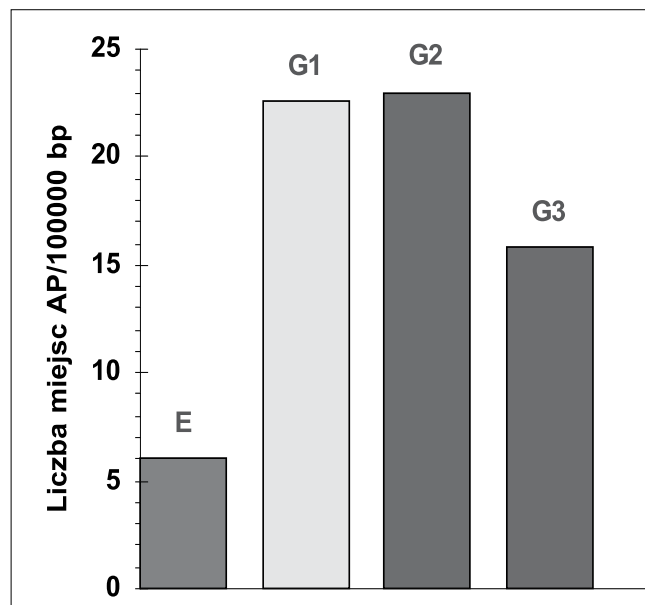
Liczba miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) (\pm SEM) w 10^5 par zasad (bp) w DNA gruczolakoraka błony śluzowej macicy u kobiet

Liczba miejsc AP w DNA w badanych 33 gruczolakorakach błony śluzowej macicy u kobiet mieściła się w granicach od 1,75 do 63,9, średnio $21,75 \pm 2,54$ (mediana 17,4). Średnia liczba miejsc AP w DNA guzów gruczolowych *endometrium* była znamienne wyższa ($p=0,000047$) niż odnotowana w grupie referencyjnej ($6,57 \pm 1,65$).

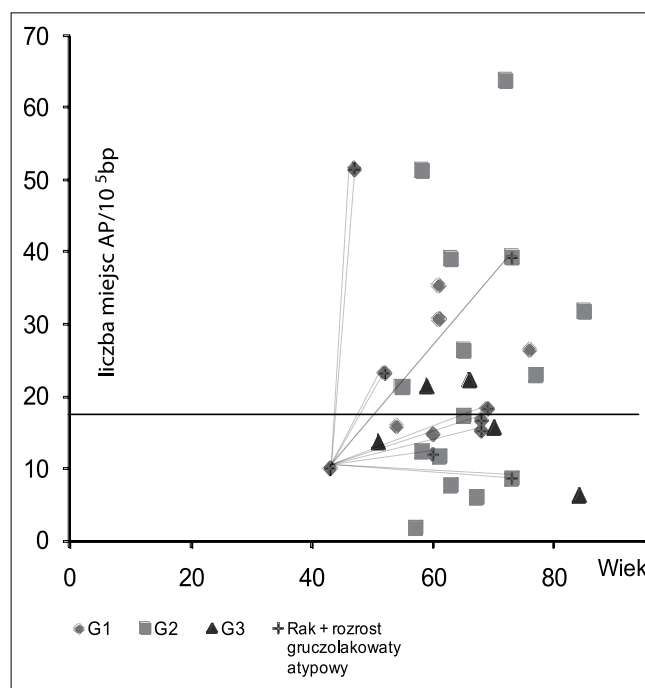
W zależności od klinicznego zaawansowania choroby w grupie o niskim zaawansowaniu nowotworu (I° wg FIGO), którą stanowiło 21 operowanych, średnia liczba miejsc AP była wyższa w relacji do liczby miejsc AP stwierdzonej w utkanie guzów

gruczolowych o wyższym zaawansowaniu klinicznym schorzenia (II° i III°) w stopniu wskazującym na zbliżenie do granicznej istotności statystycznej ($24,31 \pm 2,89$ vs $17,29 \pm 4,69$; $p=0,061$).

W zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego stwierdzono w podgrupie G_3 ($n=5$), średnią liczbę miejsc apurynowych/apirymidynowych ($15,87 \pm 2,89$) nieznamienne niższą od odnotowanej w mniej odróżnicowanych formach nowotworu G_2 ($n=16$) oraz G_1 ($n=12$): $22,99 \pm 4,49$ vs $22,56 \pm 3,46$. (Rycina 1).



Rycina 1. Średnia liczba miejsc AP/105 bp w zależności od zróżnicowania histologicznego gruczolakoraka *endometrium* u kobiet. E – *endometrium* grupy referencyjnej.



Rycina 2. Liczba miejsc AP w relacji do wieku kobiet leczonych operacyjnie z powodu gruczolakoraka *endometrium*. Linia oznacza górną granicę zakresu normy liczby miejsc AP dla grupy referencyjnej.

Średnia liczba miejsc AP w DNA w poszczególnych stopniach zaawansowania histologicznego nowotworu była istotnie wyższa w relacji do zanotowanej w grupie referencyjnej: $G_1 - p=0,00039$; $G_2 - p=0,001$; $G_3 - p=0,012$.

W osiemnastu przypadkach (ok. 55%) badanych gruczolakoraków *endometrium*, w tym we wszystkich wykazujących najniższy stopień zróżnicowania histologicznego, liczba miejsc AP była niższa niż górna granica (18,93) zakresu normy zawartości badanej modyfikacji DNA w grupie referencyjnej. (Rycina 2).

Granice tę wyznaczono arbitralnie przez dodanie do średniej liczby miejsc AP wartości odpowiadającej 2 odchyleniom standardowym (12,36). Dolna granica zakresu normy powstała zgodnie z ogólnie przyjętymi normami statystycznymi przez odjęcie od wspomnianej średniej wartości równej jej dwu odchyleniom standardowym. W wyznaczonym przedziale do 18,93/10⁵ bp znajdować się ma, w myśl norm statystycznych, 95% wszystkich pomiarów miejsc AP w DNA tkanek zaliczonych do grupy referencyjnej [12].

W trzech guzach gruczolowych *endometrium* G_2 i w jednym w stopniu G_3 zanotowano liczbę miejsc AP z wartościami mieszczącymi się poniżej średniej grupy referencyjnej. Powyżej górnego zakresu normy stwierdzono występowanie dwóch (40%) guzów G_3 , osiem (50%) gruczolaków *endometrium* G_2 , w tym dwa wykazujące najwyższą liczbę tych modyfikacji DNA w badanej grupie guzów gruczolowych oraz ok. 42% (5 przypadków) gruczolakoraków G_1 .

Większość wartości liczby miejsc AP ponad wyznaczoną normę występuje u kobiet powyżej 55 roku życia, a u operowanych w 8 dekadzie życia u prawie trzech czwartych (ok. 71%).

W zależności od głębokości naciekania błony mięśniowej ścian trzonu macicy w grupie badanych 33 gruczolakoraków *endometrium* ok. 52% guzów wykazywała mniejszą zdolność do naciekania *myometrium* (w trzech przypadkach nacieki ograniczył się wyłącznie do błony śluzowej, w 14 nie przekraczał połowy grubości ścian trzonu), a u pozostałych 16 nowotwór głęboko penetrował mięśniówkę trzonu przekraczając połowę jej grubości. Średnia liczba miejsc AP była tylko nieznacznie wyższa w DNA guzów o większej agresywności w relacji do zanotowanej w tkankach pozostałych gruczolakoraków (22,43±4,16 vs 21,12±3,11; $p=0,94$).

W DNA utkania gruczolakoraków *endometrium* nie stwierdzono korelacji między liczbą miejsc AP a wiekiem oraz BMI leczonych operacyjnie kobiet.

Dyskusja

Prezentowane wyniki badań własnych nad kwantyfikacją zmodyfikowanego DNA w postaci miejsc AP stanowią w naszym przekonaniu unikalną i jak wynika z dostępnych danych literaturowych, pierwszą informacją dotyczącą występowania tych modyfikacji genomu w prawidłowym i nowotworowo zmienionym *endometrium* u kobiet. Przedstawione rezultaty, umożliwiając ilościową ocenę występowania modyfikacji dostarczyły dowodów na obecność stresu oksydacyjnego zarówno w niezmienionej jak i w przekształconej neoplastycznie błonie śluzowej macicy u kobiet.

Obecność markera stresu oksydacyjnego w nienowotworowej, ale zróżnicowanej błonie śluzowej macicy była spodziewana ze względu na konieczny udział ROS w wielu procesach fizjologicznych komórek, a przez to tkanek, co dotyczy również narządu

płciowego. W warunkach hodowli ROS modulują (zwiększając albo zmniejszając) ekspresję białek receptorów estrogenowych w komórkach [13]. W opinii Felty i Roy to właśnie reaktywne formy tlenu powstające w mitochondriach pod wpływem działania estrogenów aktywują w pierwszym etapie system kinaz tzw. sensorowych, które uaktywniając czynniki transkrypcyjne (NF- κ B, CREB albo AP-1) wzbudzają ekspresję genów cyklu komórkowego, w tym odpowiedzialnych za proliferację [14].

Wykonane przez nas badania liczby miejsc AP w niezmienionym nowotworowo *endometrium* stanowią znaczący głos w dyskusji nad poziomem tej modyfikacji DNA w tkankach człowieka. W przeciwieństwie do rezultatów zaprezentowanych przez Nakamurę i Svedberga [15] oraz Barbina i wsp. [16], które jak dotychczas są w piśmiennictwie jedynym źródłem informacji o tkankowym występowaniu tej modyfikacji u ludzi, nasze badania wykonane zostały na materiale pobranym przyżyciowo. W tych badaniach wystąpił duży, zależny głównie od rezultatów zanotowanych we wzrostowej błonie śluzowej macicy, rozrzut indywidualnych wartości liczby miejsc AP, w skrajnych przypadkach różniący się nawet o dwa rzędy wielkości. Duży rozrzut wartości notowali również Barbin i wsp. analizując poziom modyfikacji w tkankach jelita grubego. Wspomniany zespół uważa, że występowanie nawet bardzo dużych różnic w ilości miejsc AP nie tylko przy schorzeniu nowotworowym, może być uzależnione zarówno od rodzaju tkanki jak i od obecności nierozpoznanych chorób powodujących wystąpienie stresu oksydacyjnego, w tym np. miażdżycy, cukrzycy, marskości albo stłuszczenia wątroby, niedokrwienia jelit, czy niewydolności nerek [16].

Jednak u żadnej z naszych pacjentek nie stwierdziliśmy wymienionych powyżej schorzeń, a w grupie narażonych na występowanie miażdżycy, czyli u najstarszych i niemiesiączkujących kobiet z mikroskopowym obrazem atrofii *endometrium* świadczącym o długotrwałej hipostenemii, odnotowano nie tylko niewielki rozrzut wartości (od 2,6 do 10,7) ale także najniższą, średnią liczbę miejsc AP. Stwierdzenie takich zależności, jakkolwiek nieistotnych statystycznie, skłania do wyrażenia opinii, że zmiany liczby miejsc AP w *endometrium* mogą być także modulowane przez estrogeny wydzielane przez jajniki. Do takiego stwierdzenia upoważnia dodatkowo fakt, że u wszystkich kobiet, poza wspomnianą grupą najstarszych, występowało miesiączkowanie, co świadczy o estrogennej wydolności gonad a więc i o możliwości wpływu hormonów na tkankę docelową.

Wyniki badań własnych pozwalają na stwierdzenie, że w utkaniu gruczolakoraków *endometrium* dochodzi do akumulacji oksydacyjnych modyfikacji genomu. W tkance guzów gruczolowych liczba miejsc AP była istotnie wyższa niż zanotowano w grupie referencyjnej, z której wyłączono *endometrium* zanikowe. W naszym przekonaniu jedną z przyczyn niekiedy olbrzymiej różnicy między wartościami miejsc AP (1,75 vs 63,9) odnotowanymi w DNA tkanki nowotworowej może być obecność w utkaniu guza odmiennych od nowotworowo zmienionych subpopulacji komórek zrębu, komórek zapalnych, elementów pochodzących z naczyń krwionośnych, czy komórek zmienionych metaplastycznie, wykazujących zróżnicowany potencjał oksydacyjny [1].

Przeprowadzone badania liczby miejsc AP nie upoważniają do wyznaczenia granicznej wartości liczby miejsc AP, poniżej której nie dochodzi do neoplastycznej transformacji błony śluzowej macicy. W wyznaczonym arbitralnie zakresie normy znalazła się ponad połowa badanych nowotworów, w tym wszystkie guzy

Liczba miejsc apurynowych/apirymidynowych (AP) – markera stresu oksydacyjnego...

w stopniu G₃, a więc formy uznawane za najbardziej agresywne [17]. Najniższa stwierdzona wartość była równa poniżej 2 i wystąpiła w agresywnym guzie w stopniu II klasyfikacji FIGO.

Zróznicowany poziom markera stresu oksydacyjnego wskazuje, że brak równowagi oksydacyjno-antyoksydacyjnej jest tylko jednym z czynników zaangażowanych/towarzyszących chorobie nowotworowej raka *endometrium*, potwierdzając wieloprzyczynowość schorzenia.

Przeprowadzona analiza liczby miejsc AP w relacji do niektórych parametrów histologiczno-klinicznych nowotworu upoważnia natomiast do stwierdzenia, że poziom badanej modyfikacji genomu nie może być markerem zaawansowania raka *endometrium* u kobiet. Średnia liczba miejsc AP w guzach naciekających błonę mięśniową ściany macicy na głębokość poniżej połowy jej grubości oraz w bardziej agresywnych formach była zbliżona do siebie. Jedynie w guzach o niższym zaawansowaniu klinicznym (I° FIGO) wartość ta była wyższa niż w wyższych stopniach FIGO II i III w zakresie, który wskazuje na zbliżenie do granicy istotności statystycznej.

Uzyskane wyniki badań potwierdzają pogląd sformułowany przez Matsui i wsp. ale w odniesieniu do raków gruczołu sutkowego, że stres oksydacyjny nie narasta relatywnie do progresji schorzenia. Wspomniana grupa Matsui uważa ponadto, że podwyższony poziom ale 8-oksy-guaniny w najmniej zaawansowanych formach nowotworu sutka może pośrednio informować o występowaniu wzmożonej produkcji wolnych rodników we wczesnych stadiach karcinogenezy [18].

Badania własne, w których wykazano najwyższy średni poziom miejsc AP, czyli też czulego markera stresu oksydacyjnego, w guzach G₂ w relacji do pozostałych grup, potwierdzają taką możliwość w odniesieniu do badanych przez nas nowotworów.

Wykonana przez nas ocena liczby miejsc AP, dowodząc obecności stresu oksydacyjnego w *endometrium* może posiadać również znaczenie uylitarne w formie włączenia terapii antyoksydantami u kobiet w okresie okołomenopauzalnym z obecnymi czynnikami ryzyka nowotworu złośliwego *endometrium*.

Praca zgłoszona na XXX Jubileuszowy Kongres Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Jakość życia kobiety – Salus feminae suprema lex esto” – w dniach 16-19 września 2009 roku w Lublinie.

Piśmiennictwo

1. Bowler R, Crapo J. Oxidative stress in allergic respiratory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2002, 110, 349-356.
2. Punnonen R, Kudo R, Punnonen K, [et al.]. Activities of antioxidant enzymes and lipid peroxidation in endometrial cancer. *Eur J Cancer.* 1993, 29A, 266-269.
3. Ohwada M, Suzuki M, Sato I, [et al.]. Glutathione peroxidase activity in endometrium: effects of sex hormones and cancer. *Gynecol Oncol.* 1996, 60, 277-282.
4. Prządka-Rabaniuk D, Jakowicki JA, Kwaśniewska A, [i wsp.]. Udział oksydacyjnych uszkodzeń DNA w nowotworzeniu w tym w błonie śluzowej macicy u kobiet. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 148-154.
5. Postawski K, Prządka-Rabaniuk D, Monist M, [i wsp.]. Addukty DNA w narządach płciowych kobiety. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 977-980.

6. Atamna H, Cheung I, Ames B. A method for detecting abasic sites in living cells: age-dependent changes in base excision repair. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2000, 97, 686-691.
7. Serviddio G, Loverro G, Vicino M, [et al.]. G. Modulation of endometrial redox balance during the menstrual cycle: relation with sex hormones. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002, 87, 2843-2848.
8. Ogawa J, Iwazaki M, Inoue H, [et al.]. Immunohistochemical study of glutathione-related enzymes and proliferative antigens in lung cancer. *Cancer.* 1993, 71, 2204-2209.
9. Scully R, Bonfiglio T, Kurman R, [et al.]. WHO International Classification of Tumours: Histological typing of female genital tract tumours. Berlin, Heidelberg, New York, London, Paris, Tokyo, Hong Kong, Barcelona, Budapest: *Springer-Verlag*, 1994.
10. Creasman W. Announcements: FIGO stages – 1988. *Revision Gynecol Oncol.* 1989, 35, 125-127.
11. Prządka-Rabaniuk D. Ocena ilościowa markerów stresu oksydacyjnego – miejsc AP oraz 8-oksy-Guaniny w DNA utkania gruczołakoraka błony śluzowej macicy u kobiet. *Rozprawa doktorska.* Akademia Medyczna im. Prof. F. Skubiszewskiego w Lublinie. Lublin 2006.
12. Stanisław A. Statystyka opisowa. W: Przystępny kurs statystyki w oparciu o program Statistica Pl na przykładach z medycyny. Kraków: *StatSoft Polska Sp z o. o.* 1998, 85-107.
13. Tamir S, Izrael S, Vaya J. The effect of oxidative stress on Eralpha and Erbeta expression. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002, 81, 327-332.
14. Felty Q, Roy D. Estrogen, mitochondria, and growth of cancer and non-cancer cells. *J Carcinog.* 2005, 4, 1.
15. Nakamura J, Swenberg J. Endogenous apurinic/aprimidinic sites in genomic DNA of mammalian tissues. *Cancer Res.* 1999, 59, 2522-2526.
16. Barbin A, Ohgaki H, Nakamura J, [et al.]. Endogenous deoxyribonucleic acid (DNA) damage in human tissues: a comparison of ethenobases with aldehydic DNA lesions. *Cancer Epidem Biomarker Prev.* 2003, 12, 1241-1247.
17. Jeyarajah A, Oraun D, Jacobs D. Molecular events in endometrial carcinogenesis. *Int J Gynecol Cancer.* 1996, 6, 425-438.
18. Matsui A, Ikeda T, Enomoto K, [et al.]. Increased formation of oxidative damage, 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, in human breast cancer tissue and its relationship to GSTP1 and COMT genotypes. *Cancer Lett.* 2000, 151, 87-95.