

DOI: 10.21802/artm.2024.2.30.39

УДК 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

## ЦИНК ЯК ФАКТОР ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ РАКУ ЯЄЧНИКА III-IV СТАДІЇ

І.Т. Дрін<sup>1,2</sup>, О.В. Кисилиця<sup>1</sup>, С.В. Костелей<sup>1</sup>, А.Б. Мойсеєнко<sup>1</sup>, Р.А. Грицик<sup>1</sup>, А.Є. Крижанівська<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,  
м. Івано-Франківськ, Україна<sup>2</sup>Комунальне некомерційне підприємство «Прикарпатський клінічний онкологічний центр  
Івано-Франківської обласної ради»

ORCID ID: 0000-0002-9311-7341 email: drin3050@gmail.com

ORCID ID: 0009-0001-9477-1222 email: kysylytsya19@gmail.com

ORCID ID: 0009-0003-8459-7958 email: kosteley2000@icloud.com

ORCID ID: 0009-0000-2609-8446 email: 200200mab@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606, email: grytskyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374, email: anna.nivska@gmail.com

**Резюме.** Рак яєчників (РЯ) – одна з провідних причин смертності від раку серед жінок. Цинк є мікроелементом, який відіграє життєвоважливу роль у зростанні, диференціації та апоптозі клітин. Крім того, він необхідний для більш ніж 300 ферментів і майже 2000 факторів транскрипції і пов'язаний із багатьма захворюваннями людини через роль у нейтралізації вільних радикалів і антиоксидантних властивостей. Додатки цинку використовують для профілактики раку. У вказаній статті варто розглянути вміст цинку в крові як прогностичний фактор перебігу раку яєчника.

**Мета дослідження.** Визначити рівень цинку в хворих на рак яєчника в різні періоди лікування.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз результатів лікування пацієток на епітеліальний РЯ III-IV стадії (2023-2024 роки). В основу проспективного етапу дослідження покладено результати спостереження за хворими на епітеліальний РЯ III-IV стадії (16 пацієток) і 5 пацієток із доброякісним процесом, котрим проведено лікування в комунальному некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» за 2023 – 2024 рр.

**Результати.** Дослідження показало зниження рівня цинку в крові пацієток із злоякісним захворюванням яєчника порівняно з контрольною групою. Середнє значення вмісту цинку в крові хворих на рак яєчника III-IV стадій становило  $68,35 \pm 15,12$  мкг/дл, що є нижчим за показник у контрольній групі, де рівень цинку склав  $70,12 \pm 38,37$  мкг/дл. Проте в пацієток із доброякісними новоутвореннями яєчника рівень цинку в крові також був нижчим від рівня норми.

**Висновки.** Зниження рівня цинку може вказувати на важливу роль цього мікроелемента в розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень яєчника.

Таким чином, результати згаданого дослідження свідчать про те, що рівень цинку в крові залишатиметься потенційним прогностичним маркером перебігу раку яєчника, але необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних методів корекції дефіциту цинку та розробки ефективних стратегій використання вищезазначеного мікроелемента в комплексному лікуванні пацієток із раком яєчника.

**Ключові слова:** рак яєчника, фактори ризику, діагностика цинку в крові, важкі метали, доброякісні новоутворення яєчника, кров, атомно-адсорбційна спектrophотометрія.

**Вступ.** Рак яєчників – одна з провідних причин смертності від раку серед жінок.

Злоякісні пухлини яєчника залишаються актуальною проблемою в онкології. РЯ знаходиться у першій десятці за поширеністю та в першій п'ятірці за летальністю. IARC вказує, що в 2022 році було вперше діагностовано 295414 випадків злоякісних пухлин яєчників і зареєстровано 184799 смертей від цього захворювання. [1]

Згідно з даними Національного канцер-реєстру, в Україні за 2022 рік вперше виявлено 3172 випадків захворювання РЯ. На першу стадію припадало 20,4 %, II – 7,8 %, III – 43,4 %, IV – 20,4 %, не простадійовані – 6,8 %. Не прожили один рік від дати встановлення діагнозу 21,2 %. Отже, і діагностика, і результати лікування залишаються незадовільними. [1]

Висока смертність від РЯ пов'язана передовсім із тим, що не відома етіологія вказаного

захворювання та проблема діагностики залишаються однією з найважливіх у сучасній онкології. Це пояснюють агресивними біологічними якостями злоякісних пухлин яєчника, практично безсимптомним перебігом на початкових стадіях розвитку, здатністю до частого рецидивування, швидкого й обширного метастазування. Такий перебіг хвороби підтверджує прогресування раку яєчника переважно через дисемінацію по очеревині, в результаті чого в більшості пацієток недугу діагностують на пізніх стадіях. Прогноз хвороби залежить від стадії захворювання, ступеня диференціації пухлини, безрецидивного періоду, розмірів залишкової пухлини після хірургічного лікування. Так, беручи до уваги вищезазначені фактори, вважаємо: це захворювання є цікавим для науковців у плані пошуку нових факторів прогнозу перебігу хвороби та спроби впливу на них [1].

**Обґрунтування дослідження.** Серед відомих причин виникнення раку яєчника можна викремити наявність мутації в генах BRCA1 та BRCA2, ожиріння, вік, генетичний фактор, синдром Лінча, безпліддя та замісну гормональну терапію в менопаузі, полікістоз яєчників. Необхідно зацентувати на впливі навколишнього середовища як факторі виникнення ракових захворювань у цілому, особливо важких металів. Проведено дослідження про вплив останніх (важких металів) на ризик виникнення раку молочної залози, ендометрію, щитоподібної залози, шлунка, яєчників і колоректального раку. Людина стикається з багатьма канцерогенними речовинами, концентрація яких різко зростає в повітрі під час вибухів і руйнування будівель. До них належать дим, пісок, пил, дрібні тверді частинки й азбест. Це все канцерогени класу 1А за IARC. [2-5]

Щодня в Україні утворюються тисячі тон небезпечних відходів від знесених будівель, які містять азбест. Це підвищує ризик багатьох онкологічних захворювань, передовсім раку яєчників. Канцерогенність азбесту для легень, гортані, плеври, перикарду й очеревини, особливо акцентуючи на вагінальній оболонці яєчника, було чітко встановлено МАІР.

Волокна азбесту вдихаються з повітрям. Мукоциліарний кліренс транспортує депоновані волокна лімфогенним і гематогенним шляхом у грудну та черевну серозні порожнини [6].

У 2017 році рак яєчників, спричинений впливом азбесту, був визнаний першим гінекологічним професійним захворюванням. Заборони на використання азбесту були прийняті більш ніж у 50 країнах світу. У дев'яти з десяти найбільш густонаселених держав азбест і досі не заборонено. [7,8]

Цинк є мікроелементом, який відіграє життєвоважливу роль у зростанні, диференціації та апоптозі клітин. Також він необхідний для більш ніж 300 ферментів і майже 2000 факторів транскрипції і пов'язаний із багатьма захворюваннями людини через роль у нейтралізації вільних радикалів і антиоксидантних властивостей. Додатки цинку використовуються для профілактики раку. Показано, що цинк пригнічує проліферацію клітин плоскоклітинного раку стравоходу. Однак дієтична добавка цинку, крім того, постає потужним фактором ризику, оскільки активує транспортер цинку при ракові молочної залози й раку простати. Цинк сприяє ЕМТ при колоректальному раку та раку легень, що свідчить про його онкогенну роль в обох типах раку. Всі ці дослідження показали: цинк відіграє різні ролі залежно від типу раку. Однак його вплив при ракові яєчників не було добре досліджено [2-5].

Додатки цинку в поєднанні з хіміо- та променевою терапіями зменшили місцевий рецидив пухлини та покращили загальну виживаність пацієнтів із поширеним раком носоглотки.

**Мета дослідження.** Визначити рівень цинку у хворих на рак яєчника в різні періоди лікування.

**Матеріали і методи.** Проведено аналіз результатів лікування хворих на епітеліальний РЯ III-IV стадії (2023-2024 роки). В основу проспективного етапу дослідження покладено результати спостереження за пацієнтами на епітеліальний РЯ III-IV стадії (16 пацієток) та 5 пацієток із доброякісним процесом, яким проведено лікування в комунальному

некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» за 2023 – 2024 рр.

Аналізу та вивченню підлягали показники вмісту важких металів, а саме цинку в крові пацієток, хворих на РЯ.

Метод вимірювання проводився на розпленні розчину мінералізату в повітряно-ацетиленовому полум'ї з подальшим вимірюванням резонансного поглинання атомів досліджуваних металів, що визначається за допомогою атомно-адсорбційного спектрофотометру С-115 ПК. Норма рівня цинку в лабораторії становить 80-120 мкг/дл.

**Результати дослідження.** В основу дослідження покладено результати спостереження за 16 хворими на РЯ III-IV стадій – група дослідження (рис. 1). У структурі досліджуваної групи 9 осіб (56,25%) з III стадією РЯ, 7 пацієток (43,75%) – IV стадією.

Контрольна група налічувала 5 осіб, у яких не виявлено злоякісного новоутворення будь-якої локалізації (II група дослідження).

Вік пацієнтів групи дослідження становить  $64,81 \pm 1,91$  р., вік групи порівняння становить  $51,2 \pm 21,37$  р (рис. 2).



Рис. 1. Розподіл хворих за групами.

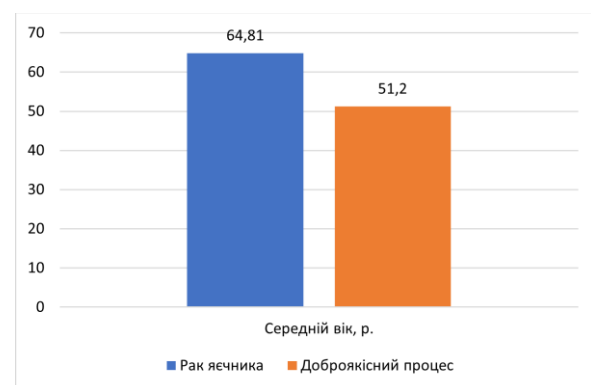


Рис. 2. Середні значення віку хворих у групах.

Для дослідної групи середнє значення вмісту цинку в крові нижче, ніж аналогічне в контрольній  $68,35 \pm 15,12$  мкг/дл для основної групи, для групи контролю  $70,12 \pm 38,37$  мкг/дл відповідно (рис. 3).

Пацієтки групи дослідження отримували спеціалізоване лікування в 2019 – 2024 рр.: 8 пацієток лікування в об'ємі первинної та інтервальної циторедукції, ще 8-ом було виконано вторинне циторедуктивне втручання чи курс ПХТ із приводу продовження захворювання (рис. 4).

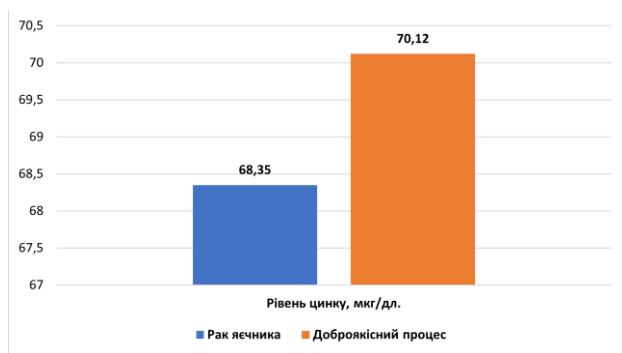


Рис. 3. Рівень цинку в крові в досліджуваних групах.

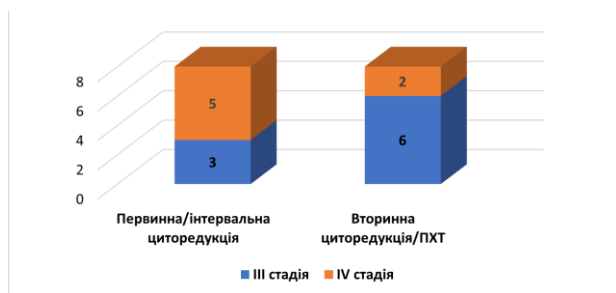


Рис. 4. Види хірургічних втручань.

**Висновки.** Дослідження показало зниження рівня цинку в крові пацієнок із злоякісним захворюванням яєчника порівняно з контрольною групою. Середнє значення вмісту цинку в крові хворих на рак яєчника III-IV стадій становило  $68,35 \pm 15,12$  мкг/дл, що є нижчим за показник у контрольній групі, де рівень цинку склав  $70,12 \pm 38,37$  мкг/дл. Проте в пацієнок із доброякісними новоутвореннями яєчника рівень цинку в крові також є нижчим від рівня норми.

**Перспективи подальших досліджень.** Зниження рівня цинку може вказувати на важливу роль цього мікроелемента в розвитку та прогресуванні злоякісних новоутворень яєчника. Цинк, як відомо, відіграє критичну роль у процесах росту, диференціації та апоптозу клітин, а також у нейтралізації вільних радикалів та антиоксидантному захисті. Його дефіцит може призводити до порушень цих процесів, що сприяє онкогенезу.

Таким чином, результати вищевказаного дослідження свідчать: рівень цинку в крові може бути потенційним прогностичним маркером перебігу раку яєчника, але необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних методів корекції дефіциту цинку та розробки ефективних стратегій використання його (цинку) в комплексному лікуванні пацієнок із раком яєчника.

#### References.

1. Svintsitsky VS, Romanenko OV. Vykorystannya biomolekulyarnykh markeriv dlya predykativnoyi otsinky individualnoho prohnozu vyzyvanosti khvorykh na seroznyy rak yayechnyka. *Onkologiya*. 2013;15(1):37-9.
2. Drin IT, Kryzhanivska AYE, Tataryn BB, Tataryn LV. Vyzhyvanist khvorykh na rak yayechnyka II stadiy. Faktory prohnozu. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;4(162):115-9. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-4-162-115-119>

3. Drin IT. Vyzhyvanist khvorykh na rak yayechnyka III stadiy. *Art of medicine*. 2022; 23(3):40-7. <https://doi.org/10.21802/artm.2022.3.23.40>
4. Drin IT. Akumulyatsiya vazhkykh metaliv u krovi khvorykh na rak yayechnyka. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2023;3(170):203-9. <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2023-3-170-203-209>
5. Drin IT, Kryzhanivska AYE. Korelyatsiya vmistu vazhkykh metaliv u krovi patsiyentiv na rak yayechnyka z mistsem prozhyvannya. *Arkhiv klinichnoyi medytsyny*. 2023;1(29):4-8. <https://doi.org/10.21802/acm.2023.1.14>
6. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Campos B, Chavez LR, Anton-Culver H. Impact of National Cancer Institute Comprehensive Cancer Centers on ovarian cancer-treatment and survival. *J Am Coll Surg*. 2015;220:940-50. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.056>
7. Bristow RE, Hodeib M, Smith A, Chan DW, Zhang Z, Fung ET et al. Impact of a multivariate index assay on referral patterns for surgical management of an adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;209:581-8. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2013.08.009>
8. Bristow RE, Smith A, Zhang Z, Daniel WC, Crutcher G, Fung ET, et al. Ovarian malignancy risk stratification of the adnexal mass using a multivariate index assay. *Gynecol Oncol*. 2013;128:252-9. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.11.022>

UDC 616-006.04-06:616.379-008.64-07-08

#### ZINC AS A PROGNOSTIC FACTOR IN STAGE III-IV OVARIAN CANCER

I.T. Drin<sup>1,2</sup>, O.V. Kyslytsya<sup>1</sup>, S.V. Kosteley<sup>1</sup>, A.B. Moiseenko<sup>1</sup>, R.A. Hrytsyk<sup>1</sup>, A.Ye. Kryzhanivska<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Department of Oncology, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>2</sup> Communal Non-Profit Enterprise "Prykarpatian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council"

ORCID ID: 0000-0002-9311-7341,  
email: drin3050@gmail.com

ORCID ID: 0009-0001-9477-1222,  
email: kyslytsya19@gmail.com

ORCID ID: 0009-0003-8459-7958,  
email: kosteley2000@icloud.com

ORCID ID: 0009-0000-2609-8446,  
email: 200200mab@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3592-2606,  
email: grytsyk95@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-7720-7374,  
email: anna.nivska@gmail.com

**Abstract.** Ovarian cancer is one of the leading causes of cancer mortality among women. Zinc is a trace element that plays a vital role in cell growth, differentiation, and apoptosis. Zinc is essential for more than 300 enzymes and nearly 2000 transcription factors, and it is associated with many human diseases due to its role in neutralizing free radicals and its antioxidant properties. Zinc supplements are used for cancer prevention. The role of zinc in ovarian cancer has not been well studied. The high

mortality rate from ovarian cancer is primarily due to the unknown etiology of this disease and the diagnostic challenge it presents, which remains one of the most difficult issues in modern oncology. This is explained by the aggressive biological characteristics of malignant ovarian tumors, their virtually asymptomatic course at the early stages of development, their tendency to frequent recurrence, and rapid and extensive metastasis. This disease progression is mainly due to the dissemination of ovarian cancer across the peritoneum, resulting in most patients being diagnosed at advanced stages. The prognosis depends on the stage of the disease, the degree of tumor differentiation, the length of the relapse-free period, and the size of the residual tumor after surgical treatment.

**Objective of the study.** To determine the level of zinc in patients with ovarian cancer at different stages of treatment.

**Materials and Methods.** An analysis was conducted on the treatment results of patients with stage III-IV epithelial ovarian cancer (2023-2024). The prospective phase of the study was based on the results of observations of patients with stage III-IV epithelial ovarian cancer (16 patients) and 5 patients with a benign process, treated at the communal non-profit enterprise "Prykarpattian Clinical Oncology Center of the Ivano-Frankivsk Regional Council" in 2023-2024. The analysis and study focused on the indicators of heavy metal content, specifically zinc in the blood of ovarian cancer patients. The measurement method involved spraying a mineralizate solution in an air-acetylene flame followed by measuring the resonance

absorption of the atoms of the studied metals using a C-115 PC atomic absorption spectrophotometer. The normal zinc level in the laboratory is 80-120  $\mu\text{g/dL}$ .

**Results.** The study showed a decrease in blood zinc levels in patients with malignant ovarian disease compared to the control group. The average zinc content in the blood of patients with stage III-IV ovarian cancer was  $68.35 \pm 15.12 \mu\text{g/dL}$ , which is lower than the control group, where the zinc level was  $70.12 \pm 38.37 \mu\text{g/dL}$ . However, in patients with benign ovarian tumors, the blood zinc level was also below the normal range.

**Conclusions.** The decrease in zinc levels may indicate the important role of this trace element in the development and progression of malignant ovarian tumors. Zinc is known to play a critical role in cell growth, differentiation, and apoptosis processes, as well as in neutralizing free radicals and providing antioxidant protection. Its deficiency can lead to disruptions in these processes, contributing to oncogenesis. Thus, the results of this study suggest that blood zinc levels may be a potential prognostic marker for the course of ovarian cancer, but further research is needed to determine optimal methods for correcting zinc deficiency and developing effective strategies for using zinc in the comprehensive treatment of patients with ovarian cancer.

**Keywords:** ovarian cancer, risk factors, blood zinc diagnostics, heavy metals, benign ovarian neoplasms, blood, atomic absorption spectrophotometry.

Стаття надійшла в редакцію 03.06.2024 р.

Стаття прийнята до друку 14.06.2024 р.