

Anita Olejek, Jacek Zamłyński,
Agnieszka Jurek, Piotr Bodzek,
Bogdan Szymala, Leszek Nowak

Katedra i Oddział Kliniczny Ginekologii,
Położnictwa i Ginekologii Onkologicz-
nej w Bytomiu, Śląskiego Uniwersytetu
Medycznego w Katowicach
Kierownik: dr hab. n. med.
Anita Olejek, Prof. ŚUM

Address for correspondence/
Adres do korespondencji:
Bogdan Szymala
Polimed, ul. Kustronia 4
43-300 Bielsko-Biała, Poland
e-mail: emi_sit@poczta.onet.pl

Received: 16.06.2009
Accepted: 15.07.2009
Published: 03.09.2009

The meaning of the antioxidative system in different gynaecological illnesses – a literature review

Znaczenie systemu antyoksydacyjnego w różnych schorzeniach ginekologicznych – przegląd piśmiennictwa

Review article/Artykuł poglądowy

Summary

Oxidative stress is due to a disturbance in the balance between the production of reactive oxygen species and the efficiency of the antioxidant defense. Oxidative stress has been implicated in playing a crucial role in the pathogenesis of many diseases, including gynecological disorders, aging and in the initiation and progression of cancer. Reactive oxygen species may modify and inactivate proteins, lipids, DNA, RNA and induce cellular dysfunctions. To prevent free radical-induced cellular damage, the organism has developed the antioxidative system. Antioxidants can generally be divided into two categories: enzymatic and non-enzymatic. In the present study, we describe the changes of antioxidant enzyme activities in many gynecological disorders.

Key words: antioxidative system, enzyme, ROS

Streszczenie

W warunkach homeostazy, reaktywne formy tlenu (RFT) odgrywają rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych. Nadmierna aktywność reaktywnych form tlenu powoduje powstanie stanu, zwanego stresem oksydacyjnym. Stres oksydacyjny odgrywa znaczącą rolę w różnych schorzeniach, w tym również ginekologicznych, a także w procesach starzenia się oraz transformacji nowotworowej. Szkodliwe działanie RFT objawia się destrukcją składników komórki, tj. białek, kwasów nukleinowych czy lipidów. W celu przeciwdziałania tym zmianom organizm wykształcił system antyoksydacyjny. Ze względu na mechanizm działania dzieli się go na enzymatyczny i nieenzymatyczny. W pracy przedstawiono zmiany aktywności enzymów antyoksydacyjnych w różnych schorzeniach ginekologicznych.

Słowa kluczowe: system antyoksydacyjny, enzymy, RFT

STATISTIC STATYSTYKA

Word count Liczba słów	1610/1278
Tables Tabele	0
Figures Ryciny	0
References Piśmiennictwo	47

INTRODUCTION

In homeostasis reactive oxygen species (ROS) released in physiological quantities act as mediators and regulators in many cellular processes (1). The over activity of the reactive oxygen species, particularly oxygen radicals, leads to a condition called oxidative stress (2). Oxidative stress plays a significant role in various illnesses, including gynaecological illnesses, as well as in ageing processes and neoplastic transformation (3). It is a result of a disruption in the equilibrium between the release of oxygen free radicals and their removal from the cell through antioxidative systems (2). The exposure to environmental factors, such as UV radiation, cigarettes smoking or gamma radiation accelerates the formation of reactive oxygen species (4). It has been shown, that oncogenic signals, such as c-myc, Ras and Bcr-Abl can also cause an increase in the production of ROS (5). A similar influence on this increased formation of ROS, among others, is exerted by antineoplastic medicines, as well as anaesthetics and analgetics (6). The secretion of increased levels of ROS follows the activation of the membrane form of NADPH oxidase in the transformation cycle of arachidonic acid as well as in the cyclooxygenase and lipoxygenase pathway (7). The harmful effects of ROS are manifested as the destruction of cellular components, i.e. proteins, nucleic acids or lipids (7). Another danger of free oxygen radicals is associated with the process of lipids peroxidation, i.e. the free radical process of lipid oxidation (8).

Products of lipoperoxidation, such as malondialdehyde (MDA), compromise the normal function of the cell membrane, causing the destruction of cells (9). Malondialdehyde acts as a marker of the degree of lipoperoxidation (10). The peroxidation of lipids plays an important part in the control of cell division (11). A reverse dependence was observed between the process of lipoperoxidation and the proliferation of cells. It has been demonstrated that tumours with extensive capability of proliferation show a low level of lipoperoxidation (12). A crucial role in counteracting the free radical-caused damage is played by compounds that inhibit the formation of free radicals or that participate in their transformation into inactive derivatives. These compounds, of both endo- and exogenous origin, form the antioxidative system (13). Such an antioxidative system is present in the blood serum, erythrocytes and tissues (4).

Due to its mechanism of action, the antioxidative system may be divided into enzymatic and not enzymatic (13). Among the basic components of the enzymatic antioxidative system are superoxide dismutase (SOD), catalase, and glutathione peroxidase. The superoxide dismutase is the main enzyme possessing antioxidative activity. Depending on its location in the mammalian body, three isoforms of the superoxide dismutase may be identified: a cytoplasmic copper and the zinc ion-dependent (Cu, Zn-SOD, SOD1), the mitochondrial manganese ions-dependent (Mn-SOS, SOD2) and the extracellular

WSTĘP

W warunkach homeostazy, reaktywne formy tlenu (RFT) uwalniane w ilościach fizjologicznych odgrywają rolę mediatorów i regulatorów wielu procesów komórkowych (1). Nadmierna aktywność reaktywnych form tlenu, w szczególności rodników tlenowych powoduje powstanie stanu, zwanego stresem oksydacyjnym (2). Stres oksydacyjny odgrywa znaczącą rolę w różnych schorzeniach, w tym również ginekologicznych, a także w procesach starzenia się oraz transformacji nowotworowej (3). Jest on wynikiem zachwiania równowagi pomiędzy wydzieleniem wolnych rodników tlenowych, a ich usuwaniem z komórki przez systemy antyoksydacyjne (2). Narażenie na czynniki środowiskowe, takie jak promieniowanie UV, palenie papierosów czy promieniowanie gamma przyspiesza tworzenie reaktywnych form tlenu (4). Wykazano, iż sygnały onkogenne, takie jak c-myc, Ras oraz Bcr-Abl mogą także powodować zwiększone wytwarzanie RFT (5). Podobny wpływ na zwiększone tworzenie RFT mają, m.in. leki antynowotworowe, znieczulające i analgetyczne (6). Wydzielanie dużych ilości RFT następuje podczas aktywacji błonowej oksydazy NADPH, w cyklu przemian kwasu arachidowego oraz w szlaku cyklooksygenazy i lipooksygenazy (7). Szkodliwe działanie RFT objawia się destrukcją składników komórki, tj. białek, kwasów nukleinowych czy lipidów (7). Kolejne niebezpieczeństwo ze strony wolnych rodników tlenowych wiąże się z procesem peroksydacji lipidów, czyli wolnorodnikowym procesem utleniania lipidów (8).

Produkty peroksydacji lipidów, takie jak dwualdehyd malonowy uszkadzają prawidłowe funkcjonowanie błony komórkowej, powodując destrukcję komórek (9). Dwualdehyd malonowy pełni rolę wskaźnika stopnia peroksydacji lipidów (10). Peroksydacja lipidów odgrywa ważną rolę w kontrolowaniu podziału komórek (11). Zaobserwowano odwrotną zależność pomiędzy procesem peroksydacji lipidów a proliferacją komórek. Wykazano, że guzy o dużej zdolności do proliferacji wykazują niski poziom peroksydacji lipidów (12). Istotną rolę w przeciwdziałaniu powstawaniu wolnorodnikowych uszkodzeń pełnią związki hamujące generację wolnych rodników lub uczestniczące w ich przemianie w nieaktywne pochodne. Związki te, pochodzenia zarówno endo – jak i egzogenne tworzą system antyoksydacyjny (13). System antyoksydacyjny jest obecny w surowicy krwi, erytrocytach oraz tkankach (4).

Ze względu na mechanizm działania system antyoksydacyjny dzieli się na enzymatyczny i nieenzymatyczny (13). Do podstawowych składników enzymatycznych układu antyoksydacyjnego należą m.in. dysmutaza nadadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa. Dysmutaza nadadtlenkowa jest głównym enzymem o działaniu antyoksydacyjnym. W zależności od miejsca występowania w organizmie ssaków można wyróżnić trzy izoformy dysmutazy nadadtlenkowej: zależną od jonów miedzi i cynku – cytoplazmatyczną (Cu, Zn-SOD, SOD1), zależną od jonów manganu – mitochondrialną (Mn-SOS,

(EC - SOD) isoform. Superoxide dismutase is an enzyme that catalyzes the reaction of dismutation of superoxide anion (O_2^-) to hydrogen peroxide (H_2O_2), which is then broken down into O_2 and H_2O by catalase and glutathione peroxidase (14). Catalase acts in close cooperation with this enzyme. Catalase is a hemoprotein, appearing mainly in the liver, erythrocytes, kidney and cells of the central nervous system (15). In peroxisomes of the mammalian liver it may constitute as much as 16% of all proteins (16). Catalase plays a much more essential role as compared to glutathione peroxidase in protecting erythrocytes against oxidative stress (17), yet the significance of this enzyme in break down of the superoxide radical remains unclear (18). Mn-SOD situated in the mitochondria plays an important role in the maintenance ROS in equilibrium.

There exist many contradictory reports concerning a determination of the level of Mn-SOD in normal as well as in cancer cells. Hileman et al. (19) and Yumin et al. (20) demonstrated an increased expression of Mn-SOD in ovarian cancer. An increased Mn-SOD expression was also shown in different types of leukaemias (21). However, Senthil et al. (22), in their work which also pertained to ovarian cancer, demonstrated a low level of both the superoxide dismutase and catalase. They also observed that an increase in the amount of lipoperoxidation products (malondialdehyde - MDA) may correlate with the decreased activity of these enzymes. Increase in the amount of products of lipoperoxidation may be associated with an excessive oxidative stress caused, among others, by talc or asbestos (22). Hristosov et al. (23) examined the activity of antioxidative enzymes as well as of lipoperoxidation products in benign and malignant neoplastic lesions. In case of benign neoplastic lesions no significant differences were noted with regards to the activity of malondialdehyde as compared to the control group. Significant levels of malondialdehyde were detected both in the early, as well as in advanced cancer stages. However following the administration of a radical surgical procedure the values of MDA decreased to a level close to the values seen in the control group. This study did not note differences in the activity of SOD in erythrocytes in either the benign or malignant lesions, neither before nor after the surgery. However a higher activity of catalase was noted in the erythrocytes, in both the benign or malignant lesions. The activity of catalase decreased following the surgical treatment. The low level of Mn-SOD expression was demonstrated in studies concerning colon cancer as well as pancreatic cancer (24, 25).

The expression of Mn-SOD can be stimulated by different factors, such as hypoxia of organs and tissues, ROS, and cytokines, eg. the interleukin 1 and 6 (26). Pejic et al. (27) showed a lower activity of SOD in blood serum of patients with an overgrowth of the uterine mucous membrane and adenocarcinoma as compared to polyps and hysteromyomas. Chiou and Boo (28) ascertained a low activity of this enzyme in blood serum and eryth-

SOD2) oraz pozakomórkową (EC - SOD). Dysmutaza ponadtlenkowa jest enzymem katalizującym reakcję dysmutacji anionorodnika ponadtlenkowego (O_2^-) do nadtlenu wodoru (H_2O_2), który jest następnie rozkładany do O_2 i H_2O przez katalazę i peroksydazę glutationową (14). Z enzymem tym ściśle współdziała katalaza. Katalaza jest hemoproteiną występującą głównie w wątrobie, erytrocytach, nerkach oraz komórkach ośrodkowego układu nerwowego (15). W peroksysomach wątroby ssaków może stanowić aż 16% wszystkich białek (16). Katalaza pełni ważniejszą rolę niż peroksydaza glutationowa w obronie erytrocytów przed stresem oksydacyjnym (17), jednak znaczenie tego enzymu w rozkładzie nadtlenu wodoru pozostaje ciągle niejasne (18). Mn-SOD znajdujący się w mitochondriach odgrywa ważną rolę w utrzymaniu RFT w stanie równowagi.

Istnieje wiele sprzecznych doniesień dotyczących oznaczania poziomu Mn-SOD w prawidłowych oraz nowotworowych komórkach. Hileman i wsp. (19) oraz Yumin i wsp. (20) wykazali zwiększoną ekspresję Mn-SOD w raku jajnika. Zwiększoną ekspresję Mn-SOD wykazano również w różnych typach białaczek (21). Natomiast Senthil i wsp. (22) w swojej pracy dotyczącej także raka jajnika stwierdzili w surowicy niski poziom dysmutazy ponadtlenkowej oraz katalazy. Zaobserwowali też, iż wzrost produktów peroksydacji lipidów (dwualdehydu malonowego - MDA) może korelować z obniżoną aktywnością tych enzymów. Wzrost produktów peroksydacji lipidów może mieć związek z nadmiernym stresem oksydacyjnym spowodowanym m.in. przez talk czy azbest (22). Hristosov i wsp. (23) zbadali aktywność enzymów antyoksydacyjnych oraz produktów peroksydacji lipidów w łagodnych oraz złośliwych zmianach nowotworowych. W przypadku łagodnych zmian nowotworowych nie stwierdzono znaczących różnic dotyczących aktywności dwualdehydu malonowego w porównaniu z grupą kontrolną. Znacznie wartości dwualdehydu malonowego wykryto zarówno we wczesnych, jak i zaawansowanych stanach nowotworów. Natomiast po zastosowaniu radykalnego zabiegu chirurgicznego wartości MDA uległy obniżeniu i były zbliżone do wyników grupy kontrolnej. W badaniu tym nie stwierdzono zmian w aktywności SOD w erytrocytach w przypadku zmian łagodnych i złośliwych przed oraz po zabiegu operacyjnym. Natomiast stwierdzono wyższą aktywność katalazy w erytrocytach w zmianach łagodnych i złośliwych. Po zabiegu operacyjnym aktywność katalazy obniżyła się. Niski poziom ekspresji Mn-SOD wykazano w badaniach dotyczących raka jelita grubego oraz raka trzustki (24, 25).

Ekspresja Mn-SOD może być wzbudzana przez różne czynniki, takie jak niedotlenienie narządów i tkanek, RFT oraz cytokiny, np. interleukinę 1 i 6 (26). Pejic i wsp. (27) wykazali niższą aktywność SOD w surowicy u pacjentek z rozrostem błony śluzowej macicy oraz rakiem gruczołowym w porównaniu z polipami i mięśniakami macicy. Chiou i Hu (28) stwierdzili niską aktywność tego enzymu w surowicy i erytrocytach przypadku

rocytes in cervicitis and hysteromyomas. These data were also confirmed in other publications (29). The lower activity of SOD may be caused by the increased production of oxygen free radicals (27). Reduced glutathione (GSH) plays the major role among the enzymes participating indirectly and directly in antioxidative activities. Glutathione is the co-substrate of the glutathione peroxidase (GSH-PX). It participates in the reactions of peroxidase reduction and lipoperoxidation. Glutathione disulfide that forms during these reactions is reduced by NADPH in a reaction catalyzed by glutathione reductase - an enzyme located both to the cytosol and mitochondria of the cell (30).

The fundamental role of glutathione in the body is to maintain the sulfhydryl groups of proteins in a reduced state using the enzymes from the glutathione transhydrogenase group. Glutathione also participates in the removal of harmful substances from the cells, such as xenobiotics and their metabolites as well as the products of lipoperoxidation through the non-enzymatic reactions or reactions catalyzed by the S-glutathione transferase (GSTs) (31). The GST group consists of 4 main classes of isozymes: Alpha, Mu, Pi and Theta. GST plays a significant part in the elimination of carcinogens, as well as anti-cancer drugs (32). Well established is also the association of this enzyme with the process of reproduction (33), pregnancy-induced hypertension (34) or oncological diseases (32). There are several publications concerning the expression of GSTs in the benign and malignant lesions of the ovary. However, the results of these studies are contradictory. Majority of these publications demonstrate a higher level of GSTPi (GSTP1-1) in tissue material obtained from malignant lesions of the ovary as compared with the benign lesions (35, 36). Boss et al. (37) presented a big study concerning the content of GSTP1-1 and GSTAI-1 in the fluid originating from benign lesions, from lesions with limited degree of malignancy and from malignant lesions of the ovary. The highest values of GSTP1-1 were ascertained in malignant ovarian lesions with poor prognosis, and lowest in benign lesions. The authors of the publication also suggested a prognostic significance of determining the level of the enzyme GSTP1-1 as a marker of aggressiveness of malignant tumors with poor prognosis, which was confirmed also by other reports (35, 38), however no such relationship was noted in other publications (36). For example Djuric et al. (39) presented completely different results. They noted a low GST activity in the tissue material from malignant ovarian lesions as compared with benign lesions as well as „normal” tissues. This was due to the fact that „normal” tissues were originated from neoplastic lesions the cervix and endometrium. In these lesions GST activity can be high (40). In other reports the authors described the relationship between the expression of GSTPi and a development of resistance of the tumour cells to chemotherapy (41, 42). It was suggested, that the part played by GSTPi in developing of a resistance to antineoplastic drugs is strictly limited to

zapalenia szyjki macicy oraz mięśniaków macicy. Dane te potwierdzono także w innych publikacjach (29). Niższa aktywność SOD może być spowodowana zwiększoną produkcją wolnych rodników tlenowych (27). Główną rolę spośród enzymów uczestniczących pośrednio i bezpośrednio w działaniu antyoksydacyjnym odgrywa zredukowany glutation (GSH). GSH jest ko substratem peroksydazy glutationowej (GSH-PX). Bierze udział w reakcjach redukcji nadtlenu wodoru i nadtlenu lipidów. Powstający w tych reakcjach dwusulfid glutationu ulega redukcji przez NADPH w reakcji katalizowanej przez reduktazę glutationową – enzym występujący w cytosolu i w mitochondriach komórki (30).

Podstawowa rolą glutationu w organizmie jest utrzymywanie grup sulfhydrylowych białek w stanie zredukowanym z udziałem enzymów z grupy transhydrogenaz glutationowych. Glutation bierze udział także w usuwaniu z komórek szkodliwych substancji, takich jak ksenobiotyki i ich metabolity oraz produkty peroksydacji lipidów za pośrednictwem reakcji nieenzymatycznych lub katalizowanych przez S-transferazę glutationową (GSTs) (31). Grupa GSTs składa się z 4 głównych klas izoenzymów: Alpha, Mu, Pi i Theta. GSTs odgrywa znaczącą rolę w eliminacji karcynogenów, jak również leków przeciwnowotworowych (32). Znane jest także powiązanie tego enzymu z procesem rozmnażania (33), nadciśnieniem indukowanym ciążą (34) czy chorobami onkologicznymi (32). Istnieje kilka prac dotyczących ekspresji GSTs w zmianach łagodnych i złośliwych jajnika. Wyniki tych badań są jednak sprzeczne. W większości z nich stwierdzono wyższy poziom GSTPi (GSTP1-1) w materiale tkankowym zmian złośliwych jajnika w porównaniu ze zmianami łagodnymi (35, 36). Boss i wsp. (37) przedstawili duże badanie dotyczące zawartości GSTP1-1 oraz GSTAI-1 w płynie pochodzącym ze zmian łagodnych, o granicznej złośliwości oraz złośliwych jajnika. Najwyższe wartości GSTP1-1 stwierdzono w przypadku zmian złośliwych jajnika o niekorzystnym rokowaniu, a najniższe w przypadku zmian łagodnych. W pracy sugerowano także znaczenie prognostyczne oznaczania poziomu enzymu GSTP1-1 jako markera agresywności guzów złośliwych jajnika o złym rokowaniu, co zostało potwierdzone również w innych doniesieniach (35, 38), natomiast w innych nie stwierdzono takiego związku (36). Przykładowo Djuric i wsp. (39) w swojej pracy przedstawili zupełnie inne wyniki. Stwierdzili niską aktywność GST w materiale tkankowym zmian złośliwych jajnika w porównaniu ze zmianami łagodnymi oraz „prawidłowymi” tkankami. Było to spowodowane tym, iż jako „prawidłowych” użyto tkanek pochodzących ze zmian nowotworowych szyjki macicy oraz endometrium. W przypadku tych zmian aktywność GST może być wysoka (40). W innych doniesieniach opisano związek między ekspresją GSTPi a powstawaniem oporności komórek guza na chemioterapię (41, 42). Sugerowano, iż rola GSTPi w powstawaniu oporności na leki przeciwnowotworowe jest ściśle ograniczona do zmian jajnika o charakterze *cystadenocarcinoma* (43). Hipoteza ta nie została

lesions of the ovary, which are of *cystadenocarcinomic* character (43). This hypothesis has not been confirmed by other authors (44). These contradictory findings could have been caused by different methods of sample collection, a low number of examined patients or significant clinicopathological differentiation of patients. Chiou and Boo (28) showed the increased activity CAT and GPx in cervicitis, and lowered in hysteromyomas. Similar data was presented by Manoharan et al. (29). With regard to neoplastic lesions a decreased (28, 29) as well as increased CAT activity (45) in the blood was noted. Kim et al. (46) ascertained a significantly lower, as compared with the control group, value of glutathione peroxidase in cases of CIN and cervical cancer. Whereas the level of malondialdehyde was significantly higher in case of CIN as well as cervical cancer, as compared with the control group. Similar results were described by Skrzydlewska et al. (47). The lowered activity of antioxidative enzymes in different gynaecological illnesses may be the result of disrupted oxidation-reduction reaction, whereas the increase of lipid peroxidation is most probably a consequence of the disease and not its cause.

potwierdzona przez innych autorów (44). Sprzeczne wyniki badań mogły być spowodowane różnymi metodami pobierania próbek, małą liczbą badanych pacjentek czy też dużym zróżnicowaniem kliniczno-patologicznym pacjentek. Chiou i Hu (28) wykazali podwyższoną aktywność CAT i GPx w zapaleniu szyjki macicy, a obniżoną w mięśniakach macicy. Podobne dane przedstawił także Manoharan i wsp. (29). W przypadku zmian nowotworowych obserwowano w krwi zarówno niższą (28, 29), jak również podwyższoną aktywność CAT (45). Kim i wsp. (46) stwierdzili znaczne niższe, w porównaniu z grupą kontrolną wartości peroksydazy glutationowej w przypadku CIN oraz raka szyjki macicy. Natomiast poziom dwualdehydu malonowego był znacząco wyższy w przypadku CIN oraz raka szyjki macicy w porównaniu z grupą kontrolną. Podobne wyniki zostały opisane przez Skrzydlewską i wsp. (47). Obniżona aktywność enzymów antyoksydacyjnych w różnych schorzeniach ginekologicznych może być wynikiem zaburzonej reakcji redoks, natomiast wzrost peroksydacji lipidów jest prawdopodobnie konsekwencją choroby a nie jego przyczyną.

References/Piśmiennictwo:

1. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39(1): 44-84.
2. Pratico D. Alzheimer's disease and oxygen radicals: new insights. *Biochem Pharmacol.* 2002; 63(4): 563-7.
3. Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr.* 1996; 16: 33-50.
4. Mates JM, Perez-Gomez C, Nunez de Castro I. Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem.* 1999; 32(8): 595-603.
5. Pelicano H, Carney D, Huang P. ROS stress in cancer cells and therapeutic implications. *Drug Resist Updat.* 2004; 7(2): 97-110.
6. Hug H, Strand S, Grambihler A, Galle J, Hack V, Stremmel W, Krammer PH, Galle PR. Reactive oxygen intermediates are involved in the induction of CD95 ligand mRNA expression by cytostatic drugs in hepatoma cells. *J Biol Chem.* 1997; 272(45): 28191-3.
7. Zabłocka A., Janusz M.: Dwa oblicza wolnych rodników tlenowych. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2008; 62: 118-24.
8. Perry G, Nunomura A, Hirai K, Zhu X, Perez M, Avila J, Castellani RJ, Atwood CS, Aliev G, Sayre LM, Takeda A, Smith MA. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med.* 2002; 33(11): 1475-9.
9. Spitteller G. Are lipid peroxidation processes induced by changes in the cell wall structure and how are these processes connected with diseases? *Med Hypotheses.* 2003; 60(1): 69-83.
10. Wiseman H, Halliwell B. Damage to DNA by reactive oxygen and nitrogen species: role in inflammatory disease and progression to cancer. *Biochem J.* 1996; 313: 17-29.
11. Diplock AT, Rice-Evans CA, Burdon RH. Is there a significant role for lipid peroxidation in the causation of malignancy and for antioxidants in cancer prevention? *Cancer Res.* 1994; 54(7 Suppl): 1952s-1956s.
12. Burdon RH, Rice-Evans CA. Free radicals and the regulation of mammalian cell proliferation. *Free Radic Res Commun.* 1989; 6(6): 345-58.
13. Camougrand N, Rigoulet M. Aging and oxidative stress: studies of some genes involved both in aging and in response to oxidative stress. *Respir Physiol.* 2001; 128(3): 393-401.
14. Inal ME, Kanbak G, Sunal E. Antioxidant enzyme activities and malondialdehyde levels related to aging. *Clin Chim Acta.* 2001; 305(1-2): 75-80.
15. Augustyniak A., Skrzydlewska E.: Zdolności antyoksydacyjne w starzejącym się organizmie. *Postepy Hig Med Dosw (Online).* 2004; 58: 194-201.
16. Chance B, Oshino N. Kinetics and mechanisms of catalase in peroxisomes of the mitochondrial fraction. *Biochem J.* 1971; 122(2): 225-33.
17. Mueller S, Riedel HD, Stremmel W. Direct evidence for catalase as the predominant H₂O₂ - removing enzyme in human erythrocytes. *Blood.* 1997; 90(12): 4973-8.
18. Nagababu E, Chrest FJ, Rifkind JM. Hydrogen-peroxide-induced heme degradation in red blood cells: the protective roles of catalase and glutathione peroxidase. *Biochim Biophys Acta.* 2003; 1620(1-3): 211-7.
19. Hileman EO, Liu J, Albitar M, Keating MJ, Huang P. Intrinsic oxidative stress in cancer cells: a biochemical basis for therapeutic selectivity. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2004; 53(3): 209-19.

20. Yumin H, Rosen DG, Zhou Y, Feng L, Yang G, Liu J, Huang P. Mitochondrial Manganese-Superoxide Dismutase Expression in Ovarian Cancer. Role in cell proliferation and response to oxidative stress. *J Biol Chem.* 2005; 280 (47): 39485-39492.
21. Devi GS, Prasad MH, Saraswathi I, Raghu D, Rao DN, Reddy PP. Free radicals antioxidant enzymes and lipid peroxidation in different types of leukemias. *Clin Chim Acta.* 2000; 293(1-2): 53-62.
22. Senthil K, Aranganathan S, Nalini N. Evidence of oxidative stress in the circulation of ovarian cancer patients. *Clin Chim Acta.* 2004; 339 (1-2): 27-32.
23. Hristosov D, Gadjeva V, Vlaykova T, Dimitrov G. Evaluation of oxidative stress in patients with cancer. *Arch Physiol Biochem.* 2001; 109: 331-336.
24. Cullen JJ, Mitros FA, Oberley LW. Expression of antioxidant enzymes in diseases of the human pancreas: another link between chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Pancreas.* 2003; 26(1): 23-7.
25. Van Driel BE, Lyon H, Hoogenraad DC, Anten S, Hansen U, Van Noorden CJ. Expression of CuZn- and Mn-superoxide dismutase in human colorectal neoplasms. *Free Radic Biol Med.* 1997; 23(3): 435-44.
26. Ono M, Kohda H, Kawaguchi T, Ohhira M, Sekiya C, Namiki M, Takeyasu A, Taniguchi N. Induction of Mn-superoxide dismutase by tumor necrosis factor, interleukin-1 and interleukin-6 in human hepatoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 182(3): 1100-7.
27. Pejic S, Kasapovic J, Todorovic A, Stojiljkovic V, Pajovic SB. Lipid peroxidation and antioxidant status in blood of patients with uterine myoma, endometrial polypus, hyperplastic and malignant endometrium. *Biol Res.* 2006; 39: 619-629.
28. Chiou JF, Hu ML. Elevated lipid peroxidation and disturbed antioxidant enzyme activities in plasma and erythrocytes of patients with uterine cervicitis and myoma. *Clin Biochem.* 1999; 32 (3): 189-192.
29. Manoharan S, Kolanjiappan K, Kayalvizhi M. Enhanced lipid peroxidation and impaired enzymic antioxidant activities in the erythrocytes of patients with cervical carcinoma. *Cell Mol Biol Lett.* 2004; 9 (4A): 511-518.
30. Hernanz A, Fernandez-Vivancos E, Montiel C, Vazquez JJ, Arnalich F. Changes in the intracellular homocysteine and glutathione content associated with aging. *Life Sci.* 2000; 67(11): 1317-24.
31. Sanz N, Diez-Fernandez C, Andres D, Cascales M. Hepatotoxicity and aging: endogenous antioxidant systems in hepatocytes from 2-, 6-, 12-, 18- and 30-month-old rats following a necrogenic dose of thioacetamide. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1587(1): 12-20.
32. Hayes JD, Pulford DJ. The glutathione S-transferase supergene family: regulation of GST and the contribution of the isoenzymes to cancer chemoprotection and drug resistance. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 1995; 30(6): 445-600.
33. Knapen MF, Zusterzeel PL, Peters WH, Steegers EA. Glutathione and glutathione-related enzymes in reproduction. A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 82(2): 171-84.
34. Zusterzeel PL, Peters WH, De-Bruyn MA, Knapen MF, Merkus HM, Steegers EA. Glutathione S-transferase isoenzymes in decidua and placenta of preeclamptic pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1999; 94(6): 1033-8.
35. Ferrandina G, Scambia G, Damia G, Tagliabue G, Fagotti A, Benedetti-Panici P, Mangioni C, Mancuso S, D'Incalci M. Glutathione S-transferase activity in epithelial ovarian cancer: association with response to chemotherapy and disease outcome. *Ann Oncol.* 1997; 8(4): 343-50.
36. Wrigley EC, McGown AT, Buckley H, Hall A, Crowther D. Glutathione-S-transferase activity and isoenzyme levels measured by two methods in ovarian cancer, and their value as markers of disease outcome. *Br J Cancer.* 1996; 73(6): 763-9.
37. Boss EA, Peters WH, Roelofs HM, Boonstra H, Steegers EA, Massuger LF. Glutathione S-transferases P1-1 and A1-1 in ovarian cyst fluids. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2001; 22(6): 427-32.
38. Hirazono K, Shinozuka T, Kuroshima Y, Itoh H, Kawai K. Immunohistochemical expression of glutathione S-transferase pi (GST-pi) and chemotherapy response in malignant ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol.* 1995; 21(3): 305-12.
39. Djuric Z, Malviya VK, Deppe G, Malone JM Jr, McGunagle DL, Heilbrun LK, Reading BA, Lawrence WD. Detoxifying enzymes in human ovarian tissues: comparison of normal and tumor tissues and effects of chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1990; 116(4): 379-83.
40. Carder PJ, Al-Nafussi A, Rahilly M, Lauder J, Harrison DJ. Glutathione S-transferase detoxication enzymes in cervical neoplasia. *J Pathol.* 1990; 162(4): 303-8.
41. Cheng X, Kigawa J, Minagawa Y, Kanamori Y, Itamochi H, Okada M, Terakawa N. Glutathione S-transferase-pi expression and glutathione concentration in ovarian carcinoma before and after chemotherapy. *Cancer.* 1997; 79(3): 521-7.
42. Green JA, Robertson LJ, Clark AH. Glutathione S-transferase expression in benign and malignant ovarian tumors. *Br J Cancer.* 1993; 68(2): 235-9.
43. Matsumoto T, Hayase R, Kodama J, Kamimura S, Yoshinouchi M, Kudo T. Immunohistochemical analysis of glutathione S-transferase mu expression in ovarian tumors. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 73(2): 171-6.
44. Tanner B, Hengstler JG, Dietrich B, Henrich M, Steinberg P, Weikel W, Meinert R, Kaina B, Oesch F, Knapstein PG. Glutathione, glutathione S-transferase alpha and pi, and aldehyde dehydrogenase content in relationship to drug resistance in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997; 65(1): 54-62.
45. Mila-Kierzenkowska C, Kędziora-Kornatowska K, Woźniak A, Drewa T, Woźniak B, Drewa S, Krzyżyńska-Malinowska E, Makarewicz R. The effect of brachytherapy on antioxidant status and lipid peroxidation in patients with cancer of the uterine cervix. *Cell Mol Biol Lett.* 2004; 9(3): 511-8.
46. Kim YT, Kim JW, Choi JS, Kim SH, Choi EK, Cho NH. Relation between deranged antioxidant system and cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14(5): 889-95.
47. Skrzydlewska E, Kożusko B, Sułkowska M, Bogdan Z, Koźłowski M, Snarska J, Puchalski Z, Sułkowski S, Skrzydlewski Z. Antioxidant potential in esophageal, stomach and colorectal cancers. *Hepatogastroenterology.* 2003; 50(49): 126-31.