

Уровень гормонов в ткани рака тела матки и интактных яичниках ассоциированный с различными вирусными инфекциями

БАНДОВКИНА В.А., ФРАНЦИЯНЦ Е.М., МОИСЕЕНКО Т.И., ВОВКОЧИНА М.А., АДАМЯН М.Л., КОМАРОВА Е.Ф., ЧЕРЯРИНА Н.Д., ЗЫКОВА Т.А.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону

Известно онкогенное влияние трансформирующих вирусов на риск развития онкологических заболеваний. Практически не исследовано влияние широко распространенных, зачастую персистирующих инфекций, типа вируса простого герпеса (ВПГ), цитомегаловируса (ЦМВ) и хламидийных инфекций на гормональный фон в органах репродуктивной системы и роль их в патогенезе рака тела матки. Целью работы явилось изучение влияния инфекционных агентов в самостоятельном и сочетанных вариантах на локальный гормоногенез тканей матки и яичников у больных раком тела матки менопаузального возраста. В опухоли, перифокальной зоне и неизмененных яичниках у больных раком тела матки ИФАи ПЦР методами определяли наличие вируса простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирусную и хламидийную инфекции. В зависимости от инфицированности тканей изучали уровень локальной насыщенности образцов эндометрия и яичников половыми гормонами, секстероидсвязывающим глобулином, пролактином. Присутствие инфекционных агентов оказывает модифицирующее влияние на локальный гормоногенез, увеличивая интенсивность нарушений, что приводит к дисбалансу стероидов, нарушению соотношения метаболитов эстрогенов и усилению пролактинемии не только в опухолевой ткани, но и в неизмененных яичниках у больных раком тела матки.

Ключевые слова: Рак тела матки, ЦМВ, ВПЧ, хламидии, половые гормоны, пролактин, секстероидсвязывающий белок, пролактин.

Контактная информация:

Бандовкина Валерия Ахтямовна, super.gormon@yandex.ru, контактный телефон: +79054257627

Bandovkina Valerya, Frantsiyants Elena, Moiseenko Tatiana, Vovkochina Marina, Adamyan Mary, Komarova Ekaterina, Cheryarina Nataliya, Zyкова Tatiana.

Проблема инфекций вышла на новый уровень, по-прежнему все больше сведений о присутствии нетрансформирующих, т.е. инфекционных, а не онкогенных вирусов в опухолевых клетках и их возможном участии в прогрессии онкологических заболеваний [1]. При этом участие инфекционных — ВПГ, ЦМВ и бактерий рода хламидий в возникновении и развитии злокачественных процессов у человека остается спорным. Немногочисленные данные о влиянии цитомегаловирусной инфекции на течение рака предстательной железы, показали, ухудшение прогноза течения заболевания у ЦМВ-положительных больных РПЖ. Имеются сведения об активизации роста миоматозных узлов некоторыми вирусами (аденовирусы, папилломавирус, вирус герпеса). Поэтому заболевания, связанные с перенесенной вирусной инфекцией, часто являются премобидным фоном миомы матки [2]. Предполагается, что именно хронический инфекционно-иммунный воспалительный процесс, вызываемый персистирующими инфекциями, способен приводить к структурным, морфологическим, метаболическим и другим сдвигам в органах и системах организма хозяина и является предпосылкой и основанием формирования соматической патологии.

Рассматривая менопаузу, как период резкой и разнообразной качественной перестройки многих гомеостатических систем, можно предположить, что результатом этого могут стать нарушения в системе взаимодействия макро-микроорганизм. Изучение роли инфекционных

факторов и их влияние на изменение эндокринного фона в гормонозависимых тканях в менопаузальный период может способствовать выяснению причин резкого подъема частоты онкологической заболеваемости у женщин старше 50 лет и возможности профилактики и лечения.

Цель работы

Целью работы явилось изучение влияния инфекционных агентов в самостоятельном и сочетанных вариантах на локальный гормоногенез тканей матки и яичников у больных раком тела матки менопаузального возраста.

Материалы и методы

Исследован 41 образец ткани рака эндометрия и 41 образец визуально неповрежденной ткани матки, и 67 образцов гистологически неизмененной ткани яичников, полученные при оперативном лечении больных раком тела матки T1–2N0M0. Гистологическое строение — эндометриоидная аденокарцинома. Средний возраст $53,4 \pm 3,2$ года. Уровень показателей эстрогена (Е 1), эстрадиола (Е 2), свободного эстриола (св.Е 3), метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ и 16-ОНЕ (ИФА, Эстрамет ВСМ Diagnostics, США) тестостерона (Т общ. и Т св.), пролактина (ПРЛ), прогестерона (Р4) и стероид-связывающего глобулина (ССГ), определяли в 10% цитозолях, пригото-

Таблица 1. Уровень стероидов, метаболитов эстрогена, пролактина и ССГ в интактной ткани эндометрия и в злокачественной опухоли эндометрия, без инфекций

Показатели	Интактная ткань эндометрия (без инфекций)	Опухолевая ткань эндометрия (без инфекций)
Эстрон (пг/г тк)	144,8±11,5	172,2±11,3
Эстрадиол (пг/г тк)	2,3±0,18	3,4±0,281
Св. эстриол, (нм/г тк)	22,2±1,8	22,1±2,1
2ОН, (нг/г тк)	9,3±0,5	7,05±0,451
16ОН, (нг/г тк)	7,8±0,8	9,3±0,8
2ОН/16ОН	1,2±0,07	0,75±0,061
Тестостерон общ, (нм/г тк)	70,4±6,4	103,8±8,21
Тестостерон св., (пг/г тк)	2,3±0,2	17,0±1,21
ССГ, (нм/г тк)	161,0±6,2	51,9±4,31
Пролактин, (мМе/г тк)	132,5±9,5	217,5±18,51
Прогестерон, (нм/г тк)	54,0±4,1	35,1±2,71
Е 2/ССГ*100	1,42±0,12	6,6±0,41

Примечание: 1- отличие от интактной ткани эндометрия

ленных на 0,1М калий-фосфатном буфере рН 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем (ХЕМА, Алкор-Био, Россия, ДВС Канада). В качестве контрольных образцов использовали интактную ткань матки и яичников без Ig G к инфекционным агентам. Для определения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ) и хламидийной инфекции в ткани яичников были использованы стандартные ИФА методы (ХЕМА, Россия). Выявление ДНК цитомегаловируса и вируса простого герпеса проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере RotorGene 6000 (QIAGEN, Германия).

Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0.

Результаты исследования

Антитела IgG к антигенам вирусов и хламидий в злокачественных опухолях эндометрия и в неизменном эндометрии отсутствовали в 31,7% и в 40% случаев соответственно. С целью установления локальных гормональных нарушений, характерных для злокачественной опухоли, было проведено сравнение уровня гормонов в ткани РЭ и визуально неповрежденной ткани эндометрия не пораженных инфекционными агентами (табл. 1). Исследования эстрогенов показало рост локального эстрадиола в опухолевой ткани в 1,5 раза по сравнению с интактным эндометрием на фоне неизменных эстрогена и свободного эстриола. При этом в опухолевой ткани было отмечено снижение в 1,3 раза концентрации 2ОН-метаболита, за счет чего произошло уменьшение в 1,6 раз коэффициента соотношения ме-

таболитов эстрогенов 2ОНЕ/16ОНЕ по сравнению с интактным эндометрием.

Что касается андрогенов, то в злокачественной опухоли уровень общего тестостерона был повышен в 1,5 раза, а его свободной формы в 7,4 раз, что демонстрировало высокую биологическую доступность локального гормона. Уровень ССГ в опухоли оказался ниже, чем в интактной ткани в 3,1 раза, что может свидетельствовать о нарушении обратных связей в пораженных опухолевым ростом тканях. Считается, что ССГ обладает прямым сродством к эстрогенам и обратным сродством к тестостерону, то есть при повышении уровня эстрогенов уровень ССГ также возрастает, а при повышении концентрации тестостерона в крови — уровень ССГ снижается [3]. Мы сочли целесообразным рассчитать коэффициент выделения содержания эстрадиола к уровню ССГ для выяснения истинной доли свободного гормона. Коэффициент Е 2/ССГ оказался повышенным в опухолевой ткани в 4,7 раз, по сравнению с интактным эндометрием. Насыщенность аденокарциномы пролактином была выше, чем в визуально неизменном эндометрии в 1,6 раз, а прогестероном ниже в 1,5 раза. Злокачественная опухоль отличалась от интактного эндометрия гиперстероидонемией, выраженной в повышенном уровне эстрадиола и тестостерона (как общей, так и свободной форм), на фоне дисбаланса в соотношении метаболитов и снижении концентрации ССГ, гиперпролактинемией и прогестероновым дефицитом. Полученные данные согласуются с рядом исследований гормонов в злокачественных опухолях [4].

Далее представляло интерес исследовать влияние на локальный гормоногенез инфекций, трансформирующее генетическое действие которых не доказано, но процент заражения, которыми, в человеческой популяции крайне высок. ИФА методами исследовали образцы тканей эндометрия и выявили, что различные серотипы вирусов герпеса человека (1-го и 2-ого типов, а также

цитомегаловирус) по отдельности или в сочетании друг с другом и с хламидийной инфекцией обнаруживаются в 60–68,3% наблюдений в злокачественных опухолях эндометрия и в визуально неизменной ткани матки. Однако распределение инфекционных агентов в процентном соотношении было различным, в зависимости от наличия или отсутствия злокачественного процесса. В аденокарциноме эндометрия в наибольшем количестве — в 26,8% случаев обнаруживали Ig G к антигенам ВПГ; затем следовали в 17,1% случаев — Ig G к антигенам ЦМВ+ВПГ+хламидии; и в равных значениях 12,2% — Ig G к антигенам ЦМВ, и Ig G к антигенам ЦМВ+ ВПГ. Визуально неповрежденная ткань эндометрия в 20% случаев содержала Ig G к антигенам ЦМВ, в 15% — Ig G к ВПГ 1-го и 2-го типов и 15% — Ig G к сочетанию ЦМВ+ ВПГ 1-го и 2-го типов и только в 10% — Ig G к хламидиям+ЦМВ+ВПГ. Обращало внимание отсутствие образцов, как ткани рака эндометрия, так и визуально неповрежденного эндометрия, содержащих Ig G к антигенам рода хламидия в самостоятельном варианте. Таким образом, в настоящем исследовании выявилась избирательность инфицирования тканей вирусными и бактериальными агентами.

Неповрежденная ткань эндометрия в 1,6 раз чаще поражалась ЦМВ и в 1,8 раз меньше ВПГ, чем злокачественная опухоль эндометрия. При этом частота сочетанного поражения ЦМВ+ВПГ статистически достоверно не отличалась в зависимости от опухолевого роста. Что касается хламидийной инфекции, которая в самостоятельном проявлении в ткани эндометрия не встретилась, то обнаружение ее в сочетании с ЦМВ+ВПГ оказалось в 1,7 раз выше в злокачественной опухоли, по сравнению с неизменным эндометрием. Известно, что каждый вирус способен репродуцироваться в клетках определенного типа. Тропность вируса определяется, главным образом, наличием на клеточной поверхности специфических рецепторов, обуславливающих адсорбцию и проникновение вируса в клетку. Возможно, что вирусные и бактериальные инфекции имеют различную тропность к тканям и в зависимости от насыщенности их гормонами и пролиферативной активности. Можно предположить, что ВПГ, в отличие от ЦМВ «предпочитают» незрелые, менее дифференцированные клетки с высоким индексом пролиферации. Кроме того, возможно, что хламидии обладают тропностью к тканям с высоким уровнем эстрогенов, что и было выявлено в злокачественной опухоли.

Для того, что бы оценить влияние инфекционных агентов на гормоногенез в злокачественных опухолях, было проведено сравнение локальной гормональной насыщенности аденокарциномы эндометрия без вирусной инфекции с опухолевыми тканями, пораженными одиночными либо сочетанными инфекционными агентами (таблица 2).

Наличие инфекционных агентов в самостоятельном или сочетанном вариантах привело к повышению уровня эстрогена и/или эстрадиола в опухолевой ткани. ВПГ в самостоятельном варианте вызвал повышение уровня как эстрогена — в 1,3 раза, так и эстрадиола — в 1,9 раз; самостоятельный ЦМВ или сочетанный с ВПГ — сказался на подъеме эстрогена — в 1,7 и 1,4 раза соответственно, а сочетание ВПГ+ЦМВ+хламидии повлияли на рост в 1,6 раз эстрадиола, при сравнении с неинфицированной аденокарциномой. При этом уровень свободного эстриола и метаболитов эстрогенов оставались неизменными, по сравнению с незараженной инфекциями опухолевой тканью эндометрия. Как упоминалось выше (таблица 1), изначально,

неинфицированная злокачественная опухоль обладала повышенной насыщенностью эстрадиолом, и сниженным коэффициентом соотношения 2ОН/16ОН, по сравнению с интактным эндометрием. Что касается андрогенового фона, то в злокачественной опухоли под действием инфекций уровень общего и свободного тестостерона снизился в разной степени в 1,4–3,4 раза и 1,6–3,5 раза соответственно. При этом если под действием ЦМВ самостоятельного или в сочетании с ВПГ и ВПГ+хламидии, концентрация тестостерона общего снизилась в среднем в 1,5 раз, то под влиянием самостоятельного ВПГ — в 3,4 раза. Насыщенность свободной формой тестостерона при самостоятельном ЦМВ и ВПГ упала в среднем в 1,7 раз, а при сочетании инфекций — в 3,5 (ЦМВ+ВПГ) и в 2,8 раза (ЦМВ+ВПГ+хламидии). Самостоятельный ВПГ не повлиял на содержание ССГ в опухоли, а в сочетании с ЦМВ и с хламидиями — повысил показатели в 1,8 раза и в 1,3 раза соответственно, также в 2 раза повысился уровень ССГ при инфицировании опухоли одиночным ЦМВ.

Необходимо отметить, что снижение уровня свободной формы тестостерона в опухолевой ткани под действием инфекций все же не привело к достижению исходных значений $2,3 \pm 0,2$ пг/гтк., характерных для интактного эндометрия. Также не достиг своего нормального уровня под действием инфекций и секс-связывающий глобулин. Вероятней всего, снижение уровня тестостерона связано с усилением синтеза эстрогенов (эстрогена и эстрадиола), но при этом инфицированные опухоли продолжают развиваться на повышенном фоне андрогенов, о чем свидетельствуют высокие значения биологически доступного тестостерона.

Одним из ярких проявлений влияния инфекционных агентов на гормоногенез в опухолевой ткани явилось существенное — в 2,6–3,2 раза повышение уровня пролактина, с максимальным эффектом при ВПГ и ЦМВ. Не было отмечено влияния инфекций на уровень прогестерона в опухоли эндометрия, его содержание оставалось в 1,5 раз ниже, относительно интактной ткани. При рассмотрении коэффициента соотношения эстрадиола к ССГ было выявлено его повышение в 1,7 раза только в случае инфицирования ткани ВПГ, в то время как в остальных случаях он либо не отличался от показателей в злокачественной опухоли (ЦМВ+ВПГ+хламидии), либо был ниже в 1,7–2,1 раза (ЦМВ и ЦМВ+ВПГ). Следует отметить, что даже при таком снижении E 2/ССГ был выше более чем в 2 раза по сравнению с интактным неинфицированным эндометрием.

Некоторые авторы считают роль вирусной инфекции в возникновении рака эндометрия незначительной, в отличие от рака шейки матки и яичников [1]. Исходя из исследования локального гормоногенеза в инфицированной опухолевой ткани матки, можно утверждать, что это не совсем так. Как инфекционные заболевания, так и злокачественный процесс, являются системными заболеваниями. Велика вероятность поражения инфекционными агентами также и незатронутых опухолевым процессом яичников, модификация гормоногенеза в которых оказывает влияние на процессы пролиферации и дифференцировки в тканях эндометрия.

В ходе исследования тканей яичников у больных раком тела матки было выявлено преимущество — в среднем в 1,4 раза выше поражение тканей яичников, по сравнению с эндометрием — в 89,4% случаев против 60%–68,3%. При этом для ткани яичников приблизительно в равных долях характерно заражение самостоятельным ВПГ, или сочетанным с ЦМВ и хламидийной инфек-

Таблица 2. Уровень стероидов, метаболитов эстрогена, пролактина и ССГ в злокачественных опухолях эндометрия, без инфекций и пораженных различными инфекциями

Показатели	Опухолевая ткань эндометрия без инфекций	Опухолевая ткань эндометрия с ЦМВ	Опухолевая ткань эндометрия с Вирусами герпеса 1 и 2 типов	Опухолевая ткань эндометрия с Вирусами герпеса 1 и 2 типов + ЦМВ	Опухолевая ткань эндометрия с Вирусами герпеса 1 и 2 типов + ЦМВ +хламидии
Эстрон (пг/г тк)	172,2±11,3	300±22,11	228±15,21	237,7±18,11	194,0±12,7
Эстрадиол (пг/гтк)	3,4±0,281	3,3±0,18	6,4±0,41	3,7±0,25	5,4±0,41
Св. эстриол (нм/г тк)	22,1±2,1	20,8±1,5	21,6±1,7	19,4±1,4	23,6±1,9
2ОН (нг/г тк)	7,05±0,45	7,8±0,4	7,3±0,6	7,8±0,6	7,6±0,6
16ОН (нг/г тк)	9,3±0,8	10,0±0,7	10,1±0,7	10,2±0,8	12,1±1,0
2ОН/16ОН	0,75±0,06	0,8±0,04	0,72±0,04	0,75±0,05	0,60±0,04
Тестостерон (нм/г тк)	103,8±9,5	66,0±5,11	30,8±2,81	68,6±4,61	76,7±5,71
св.Т (пг/г тк)	17,0±1,2	10,5±0,91	9,6±0,81	4,9±0,321	6,0±0,51
ССГ (нм/г тк)	51,9±4,3	103,4±9,81	58,0±3,6	93,4±5,31	67,7±5,71
Пролактин (мМе/гтк)	217,5±18,5	664,9±54,71	706,2±54,91	569,3±42,71	555,7±48,11
Прогестерон (нм/г тк)	35,1±2,7	32,0±2,4	39,0±2,1	33,2±2,7	36,9±2,7
Е 2/ССГ*100	6,6±0,5	3,2±0,21	11,0±0,91	4,0±0,31	8,0±0,4

Примечание: 1- отличие от опухолевой (без инфекций) ткани эндометрия

цией — по 30,3%-28,8% случаев; затем в 22,7% случаев следовало сочетание ЦМВ+ВПГ, с наименьшей частотой было отмечено поражение одиночным ЦМВ. Для злокачественной опухоли эндометрия приоритетным оказалось заражение ВПГ 1-го и 2-го типов — 26,8% случаев, затем следовали сочетание всех исследованных инфекций — в 17,1% случаев и с равной частотой ЦМВ и ЦМВ+ВПГ — в 12,2% случаев. Только для визуально неизмененного эндометрия наибольшая частота заражения приходилась на ЦМВ — 20%, затем с равной частотой ВПГ и ВПГ+ЦМВ — по 15%, наименьшая зараженность была сочетанием ЦМВ+ВПГ+хламидии — в 10% случаев.

В связи с повышенной зараженностью яичников сочетанием вирусных инфекций с хламидийной можно предположить, что хламидии обладают тропностью к эстроген-продуцирующим тканям, а сочетание с вирусами облегчает поражение ослабленного организма. Имеются литературные данные о том, что у женщин *Chlamydia trachomatis* поражает апикальную поверхность поляризованных поверхностных клеток цилиндрического эпителия, тропизм которых усилен в эстроген-доминантных эпителиальных клетках эндометрия. Также было обнаружено, что эстрогены усиливают взаимодействие хламидий с клетками и внутриклеточное развитие их включений. Повышенные уровни эстрогенов могут способствовать персистенции хламидий напрямую, облегчая их внутриклеточное

развитие, или опосредованно, модулируя профиль секреции цитокинов или клеток иммунной системы [5].

Результаты исследования влияния инфекций на уровень гормонов в ткани яичников показали, что ЦМВ, ВПГ, а также их сочетанное воздействие с хламидиями вызывают однонаправленные изменения уровня гормонов (таблица 3 и 4).

В ткани инфицированных яичников произошло повышение концентрации эстрогена в 1,6–3,5 раза, по сравнению с образцами без инфекций. Максимальный рост гормона произошел при заражении ВПГ и превысил показатели в остальных группах в среднем в 1,85 раз. При этом насыщенность инфицированных яичников эстрадиолом оказалась резко снижена — в 7,3–16,4 раза, с максимальным падением при сочетанном воздействии ЦМВ и ВПГ — в среднем в 2 раза ниже, чем при самостоятельном варианте или в сочетании с хламидиями. На насыщенность яичников свободным эстриолом наличие инфекций влияние не оказало. Можно утверждать, что при поражении инфекциями яичниками в них изменяется баланс эстрогенов в сторону преобладания эстрогена. Известно, что синтез эстрогена существенно возрастает с наступлением менопаузы и в итоге он замещает эстрадиол, однако во время менопаузы эстрон синтезируется в альтернативных источниках, а не яичниках.

При расчете коэффициента соотношения Е 1/Е 2 было установлено, что максимальное превалирование эстрогена —

Таблица 3. Влияние инфекционных агентов на насыщенность эстрогенами и их метаболитами, гистологически не измененной ткани яичников при РТМ

	Яичники без инфекций (7,6%)	Яичники (ЦМВ) (11,9%)	Яичники (ВПГ) (32,8%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ) (11,9%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ +Хламидии) (35,8%)
Эстрон (пг/г тк)	348,2±26,7	570,8±42,11	1213,6±89,21,2	611,7±50,11	735,7±60,21
Эстрадиол (пг/гтк)	40,9±2,9	4,4±0,41	5,6±0,31	2,5±0,181,2	5,1±0,31
Св. эстриол (нм/г тк)	20,3±1,7	21,6±1,9	24,3±2,0	21,7±1,6	22,2±1,9
2ОН (нг/г тк)	9,0±0,5	6,7±0,41	7,2±0,4	7,9±0,5	6,0±0,31
16ОН (нг/г тк)	9,2±0,7	10,1±0,9	11,1±0,8	12,0±1,01	9,5±0,6
2ОН/16ОН	1,0±0,01	0,66±0,041	0,64±0,031	0,65±0,041	0,63±0,051
Е 1/Е 2	8,5±0,6	129,7±9,51	216,7±18,61	244,7±20,11	144,3±9,81

Примечание: 1- достоверное отличие по сравнению с неинфицированными образцами; 2- достоверное отличие от образцов с другими инфекционными агентами

Таблица 4. Влияние инфекционных агентов на насыщенность половыми гормонами, ССГ и пролактином, гистологически не измененной ткани яичников при РТМ.

	Яичники без инфекций (7,6%)	Яичники (ЦМВ) (11,9%)	Яичники (ВПГ) (32,8%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ) (11,9%)	Яичники (ЦМВ+ВПГ +Хламидии) (35,8%)
Пролактин (мМе/гтк)	148,5±11,3	590,7±41,21	588,8±49,31	554,0±50,41	622,4±51,71
Прогестерон (нм/г тк)	43,7±3,5	21,8±1,91	26,2±1,81	23,9±1,71	33,8±2,51
Тестостерон (нм/г тк)	44,7±3,4	98,1±5,21	105,5±7,31	117,6±7,81	226,9±10,71
Св. Т (пг/г тк)	36,2±2,5	80,0±6,71	123,1±10,41	111,6±9,61	55,3±2,11
ССГ (нм/г тк)	88,4±6,2	92,1±7,8	97,4±6,5	247,6±18,21	267,0±21,41
Е 1/Р4	7,97±0,5	26,2±2,41	46,3±3,01	25,6±1,31	21,8±1,71

Примечание: 1- достоверные отличия от показателей в яичниках без инфекций

в 25–28,8 раз по сравнению с неинфицированной тканью, наблюдалось при ВПГ и его сочетании с ЦМВ. В остальных случаях — при самостоятельном ЦМВ и сочетании с хламидиями, соотношение эстрона к эстрадиолу возросло в 15–16 раз. Несмотря на то, что эстрон является менее активным эстрогеном, по сравнению с эстрадиолом, он играет важную роль в патогенезе опухолевых процессов. Согласно современным представлениям основным фактором, стимулирующим эстроген-зависимые ткани к патологическому росту является не сам уровень эстрогенов, а нарушение баланса его метаболитов [6]. Учитывая противоположные биологические свойства 2ОНЕ и 16ОНЕ производных эстрогенов, 2-гидроксирование и 16α-гидроксирование определяют соотношение канцерогенных и антиканцерогенных метаболитов [7].

В настоящее время считается установленным, что для поддержания нормального гормонального баланса

у женщин в постменопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ 1 превышала концентрацию 16α-ОНЕ 1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ. Таким образом, соотношение метаболитов эстрадиола — 2-ОНЕ 1/16α-ОНЕ 1 — можно считать адекватным универсальным биологическим маркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей [2,8].

В результате исследования выявлено, что снижение уровня 2ОНЕ в 1,3–1,6 раз при самостоятельном поражении ЦМВ или в сочетании с ВПГ и хламидиями, а также повышение уровня 16ОНЕ в 1,3 раза в случае сочетанного воздействия ЦМВ и ВПГ. Как при самостоятельных инфекциях, так и при сочетанных коэффициент 2ОНЕ/16ОНЕ снижался в среднем в 1,5 раз, по сравнению с пока-

зателями в неинфицированных яичниках. Необходимо отметить тот факт, что в целом уровень эстрогеновых метаболитов не вырос, изменилось их соотношение. Таким образом, в настоящем исследовании были выявлены нарушения в метаболизме эстрогенов, имеющие важное патогенетическое значение в развитии злокачественного процесса репродуктивной системы.

Кроме эстрогенов в ткани яичников было изучено влияние инфекций на уровень прогестерона и тестостерона — общей и свободной форм, а также ССГ и пролактин (таблица 4). Было установлено повышение уровня пролактина в 4 раза, по сравнению с неинфицированными яичниками, во всех исследованных образцах, вне зависимости от того, один или несколько инфекционных агентов поражали ткань.

Концентрация прогестерона в инфицированных яичниках снизилась в 1,3–2 раза. При этом сочетание вирусных инфекций с бактериальной (хламидиями) — оказало минимальное воздействие, тогда как ЦМВ и ВПГ — в сочетанном, и/или самостоятельном вариантах вызывали в 1,3–1,6 раз более выраженное снижение насыщенности яичников прогестероном. Концентрация тестостерона в инфицированной ткани была выше, чем в интактной в 2,2–5,1 раз, с максимумом при комплексном поражении вирусами и хламидиями. При этом уровень свободной формы андрогена при сочетании хламидии + ЦМВ + ВПГ превышал показатели в интактных яичниках в 1,5 раза, тогда как при ЦМВ — в 2,2 раза, а ВПГ + ЦМВ и ВПГ — в 3,1–3,4 раза. Насыщенность ткани ССГ возрастала в 1,8–2,1 раз только при сочетанных инфекционных поражениях, самостоятельный ЦМВ и ВПГ не влияли на его концентрацию.

Так как основная доля эстрогенов в инфицированных яичниках приходилась на эстрон, то был рассчитан коэффициент соотношения $E\ 1/P4$, по показателям которого была выявлена гиперэстрогения: максимальные превышение в 5,8 раз $E\ 1/P4$ было отмечено в ткани яич-

ников пораженной ВПГ, в остальных случаях коэффициент превышал показатели в неинфицированной ткани в 2,7–3,3 раза.

Очевидно, что инфекции оказывали существенное влияние на гормональный фон гистологически неизменных яичников при раке тела матки у женщин в менопаузе. При этом изменялось соотношение эстрогенов в сторону преобладания эстрона, росла насыщенность тестостероном (как свободной, так и общей формы) и пролактином, нарушался баланс между физиологическими и «агрессивными» метаболитами эстрогенов в сторону преобладания агрессивных, снижался уровень прогестерона. Обращало на себя внимание возрастание интенсивности воздействия при сочетании ЦМВ + ВПГ и ЦМВ + ВПГ + хламидии, это касалось только уровня ССГ и общей формы тестостерона, а также весомые изменения при самостоятельном ВПГ — это касалось уровня эстрона и, соответственно коэффициентов его соотношения.

Подводя итог полученным результатам можно говорить о несомненном модифицирующем влиянии инфекций как с доказанным трансформирующим онкогенным действием — ВПЧ 16 и 18 типов, так и не обладающих онкогенным потенциалом — ВПГ 1 и 2-го типов, ЦМВ, хламидийная инфекция, на локальный синтез гормонов в репродуктивных тканях у больных раком тела матки. Данное влияние распространяется не только на неизменные яичники, но и на опухоль и окружающую ее зону. По большей части под действием инфекций увеличивается интенсивность гормональных нарушений, что приводит к дисбалансу андрогенов, прогестин и эстрогенов, нарушению соотношения метаболитов эстрогенов, усилению пролактинемии. Не выявленные и/или нелеченные инфекции длительное время присутствующие в организме человека могут оказаться благоприятной почвой для изменения локального метаболизма способствующего развитию злокачественной опухоли.

Литература

1. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Люстик А. В. 2013. Роль папилломавирусной инфекции при раке женской репродуктивной системы в постменопаузальном периоде. «Вестник российского научного центра рентгенодиагностики». (URL: <http://vestnik.rncrr.ru>)
2. Киселев В. И., Сидорова И. С., Унянц А. Л., Мужейнек Е. Л. 2011. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. Медпрактика-М.
3. Rosner W, Hryb DJ, Khan MS, 2010. Sex hormone-binding globulin mediates steroid hormone signal transduction at the plasma membrane. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 69 (1–6), 481–485.
4. Франциянц Е. М., Бандовкина В. А., Гуськова Н. К., Комарова Е. Ф. 2013. Влияние восходящей хламидийной инфекции на уровень половых гормонов в крови у женщин с воспалительными и пролиферативными процессами гениталий. *Фундаментальные исследования* 7 (2), 419–422.
5. Davis C. H., Raulston J. E. & Wyrick P. В 2002 Protein disulfide isomerase, a component of the estrogen receptor complex, is associated with *Chlamydia trachomatis* serovar E attached to human endometrial epithelial cells. *Infection and Immunity*. 70, 3413–3418.
6. Ашрафян Л. А., Киселев В. И., Мужейнек Е. Л. 2009. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: Молодая гвардия.
7. Бабаева Н. А., Ашрафян Л. А., Антонова И. Б., Моцкобили Т. А., Люстик А. В. 2013. Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников *Вестник российского научного центра рентгенодиагностики*, 2013 (URL: <http://vestnik.rncrr.ru>)
8. Ашрафян Л. А., Антонов И. Б., Боженко В. К., Басова И. О. 2007. Особенности метаболизма эстрогенов при раке эндометрия в постменопаузе. *Сибирский онкологический журнал*. Научно-практическое издание. Приложение 1, 121. Материалы российской научно-практической конференции «Современные аспекты этиопатогенеза, диагностики и лечения рака эндометрия». Томск.