

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ ПРИ ГИПЕРПАЗИИ И РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ В СОЧЕТАНИИ С МИОМОЙ МАТКИ

Н.В. Бочкарева¹, Л.А. Коломиец¹, И.В. Кондакова¹,
А.Б. Старова¹, Л.А. Агаркова²

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН¹ НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии Томского научного центра СО РАМН²

С использованием современных биохимических методов исследования изучена активность ферментов метаболизма эстрогенов: ароматазы, 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, катехол-О-метилтрансферазы и глутатионтрансферазы в эндометрии у 34 больных с простой и сложной типичной гиперплазией эндометрия и у 44 больных раком эндометрия. Активность изученных ферментов метаболизма эстрогенов у больных с гиперплазией и раком эндометрия связана с индексом массы тела, возрастом наступления менархе, стадией заболевания, глубиной инвазии опухоли в миометрий, а также с уровнем рецепторов к стероидным гормонам. Выявлены взаимосвязи между отдельными ферментами. Выявленные взаимосвязи активности ферментов с уровнем рецепторов к эстрогенам в опухолевой ткани свидетельствуют об определенной гормонозависимости ароматазы, эстрогенгидроксилаз и ГТ. Выявленные изменения в активности ферментов у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой и без миомы матки, по-видимому, отражают различия в гормональном фоне репродуктивного периода и периода перименопаузы. Активность ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия при сочетании с миомой матки и без миомы необходимо интерпретировать во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, гормональными изменениями и рецепторным статусом опухоли.

ESTROGEN METABOLIC ENZYMES IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CANCER CONCURRENT WITH UTERINE MYOMA N.V. Bochkareva¹,

L.A. Kolomiets¹, I.V. Kondakova¹, A.B. Starova¹, L.A. Agarkova²

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS¹

Obstetrics, Gynecology and Perineonatology Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS² The activity of estrogen metabolic enzymes (aromatase, 2-and 4-estrogenhydroxylases, catechol-O-methyltransferase and glutathionetransferase) in the endometrium was studied in 34 patients with simple and complex typical endometrial hyperplasia and in 44 patients with endometrial cancer. The activity of estrogen metabolic enzymes in patients with endometrial hyperplasia and cancer was correlated with body mass index, menarche age, disease stage, tumor invasion depth into the myometrium as well as with the level of receptors to steroid hormones. The detected interactions between enzymatic activity and the level of receptors to estrogens in tumor tissue indicate that aromatase, estrogenhydroxylases and glutathionetransferase are hormone-dependent enzymes. Variations in enzymatic activity of patients with endometrial hyperplasia with and without uterine myoma seem to reflect the differences in hormonal status between patients of reproductive age and perimenopausal patients. The activity of estrogen metabolic enzymes in the myometrium should be interpreted together with clinical-morphological parameters, hormonal changes and receptor status.

Актуальность. Многочисленные исследования показали, что эстрогены в большинстве случаев играют важную роль в развитии миомы матки, гиперпластических процессов и рака эндометрия [2, 7]. В то же время патогенетические аспекты сочетанной патологии эндометрия

и миометрия, в частности гиперплазии эндометрия и рака эндометрия на фоне миомы матки, остаются практически не изученными [4].

В эндометрии и миометрии эстрогены синтезируются из андрогенов под действием фермента ароматазы. Поступившие из крови и син-

тезированные в эндометрии эстрогены связываются с имеющимися в тканях эстрогенными рецепторами и стимулируют пролиферацию эндометрия, запуская промоторный тип гормонального канцерогенеза. При генотоксическом типе гормонального канцерогенеза эстрогены с участием 2- и 4-эстрогенгидроксилаз превращаются в катехолэстрогены. Дальнейший метаболизм катехолэстрогенов протекает с участием катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и глутатионтрансферазы (ГТ) с образованием неактивных и немутагенных производных. При недостаточной активности КОМТ и ГТ под действием пероксидаз происходит образование катехолэстроген-ортохинонов. Инициация опухолей, а вероятно, и трансформация типичной гиперплазии эндометрия в атипичную под действием катехолэстроген-ортохинонов возможны, когда вызванные ими повреждения ДНК затрагивают онкогены или гены-супрессоры [10]. По отношению к гиперпластическим процессам и раку эндометрия в литературе обсуждается в основном промоторный тип канцерогенеза [2, 7]. Что касается генотоксического типа гормонального канцерогенеза, то подтверждение роли ферментов метаболизма эстрогенов в этом процессе представлено на нескольких экспериментальных моделях, на клинической модели рака молочной железы и практически не изучено при раке эндометрия [6, 10]. Данные по активности и экспрессии ароматазы при эндометриальной гиперплазии противоречивы. Так, K. Watanabe (1995) не выявил активности ароматазы в нормальном и гиперплазированном эндометрии, в том числе при атипичной гиперплазии, в то время как R. Tarkowski et al. (2000) сообщают об экспрессии мРНК ароматазы при эндометриальной гиперплазии [20, 22]. Кроме того, выявлена активность ароматазы в миоматозных узлах, которая оказалась выше, чем в миометрии [19]. Изучена кинетика эстрогенгидроксилазной реакции в эндометрии [8]. Активность КОМТ в эндометрии и миометрии стимулировалась прогестероном [12]. Данных об активности КОМТ, 2- и 4-эстрогенгидроксилаз и глутатионтрансферазы в гиперплазированном эндометрии в литературе нет.

По данным литературы, от 67 до 100 % эндометриоидных аденокарцином эндометрия экспрессируют ароматазу, причем максимальная экспрессия выявлена в локусах инвазии. Ароматаза-положительными оказались как рецептор-положительные, так и рецептор-отрицательные опухоли [9, 22]. Выявлено, что у больных раком эндометрия в постменопаузе имелась тенденция как к повышению экспрессии внутриопухолевой ароматазы, так и активности самого фермента по сравнению с больными репродуктивного возраста [3, 22]. Экспрессия мРНК ароматазы в опухолях у больных раком эндометрия не коррелировала ни с гистотипом, ни со степенью дифференцировки, ни с глубиной инвазии, ни со стадией, ни с возрастом [9].

Известно, что парентеральное назначение эстрадиола и его 2- и 4-гидроксипроизводных (катехолэстрогенов) мышам CD-1 индуцировало у них развитие эндометриальных карцином в 7, 12 и 66 % случаев, соответственно [14]. Исследования, проведенные J. Hukkanen (1995), показали, что ферменты семейства цитохрома P450, такие как CYP1B1, определяют в основном 4-эстрогенгидроксилазную активность в эндометрии, а CYP 1A1, CYP 1A2 и CYP3 - 2-эстрогенгидроксилазную активность [11].

Был изучен статус по метилированию и экспрессии двух изоформ КОМТ в четырех клеточных линиях рака эндометрия, 60 образцах рака эндометрия и 10 образцах нормального эндометрия. Мембраносвязанная форма КОМТ была инактивирована и метилирована, хотя растворимая форма КОМТ была неметилирована и функционально высокоактивна [15]. В доступной литературе нет информации об активности 2- и 4-эстрогенгидроксилаз и ГТ в опухолях эндометрия.

Высокая встречаемость гиперпластических процессов и рака эндометрия в сочетании с миомой матки диктует необходимость изучения патогенетических моментов этой сочетанной патологии. Сочетание эндометриальной гиперплазии и миомы матки выявлено в 73 %, а рака эндометрия и миомы матки - в 16,2 - 44 % по отношению ко всем больным раком эндометрия [4, 7, 13, 18]. Таким образом, большинство гиперпластических процессов и около трети злокачественных новообразований эндомет-

рия сочетаются с миомой матки. Необходимо отметить, что патогенетические аспекты данной сочетанной патологии и, в частности, активность ферментов метаболизма эстрогенов и рецепторов к стероидным гормонам в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии и миоматозных узлах у больных с гиперплазией и раком эндометрия в сочетании с миомой матки не изучены.

Целью исследования явилось изучение активности ферментов метаболизма эстрогенов в гиперплазированном эндометрии и опухолях эндометрия в сочетании с миомой матки во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и рецепторным статусом.

Материалы и методики

В исследование были включены 34 больных с простой и сложной типичной гиперплазией эндометрия и 44 больных раком эндометрия. Средний возраст больных с гиперплазией эндометрия составил $48,0 \pm 1,9$ года, а больных раком эндометрия - $57,0 \pm 2,0$ года. Классификация форм эндометриальной гиперплазии выполнена в соответствии с классификацией Международного общества гинекологов-патологов и ВОЗ (1994), основанной на структурных и цитологических изменениях эндометрия [17]. В соответствии с международными классификациями TNM и FIGO 7 человек имели рак «*Ca in situ*», I ст. - 25 больных, II ст. - 10 больных. Клинико-морфологическое исследование включало оценку возраста, состояние менструальной и репродуктивной функции, подсчет индекса массы тела, стадии заболевания, гистологического типа, степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли в миометрий. Морфологически у 38 пациенток были выявлены эндометриоидные аденокарциномы различной степени дифференцировки, у 6 больных - неэндометриоидные карциномы. В зависимости от наличия или отсутствия миомы матки пациентки были распределены на подгруппы: у 14 пациенток рак эндометрия сочетался с миомой матки, у 30 - выявлен рак эндометрия без миомы, у 23 больных с гиперплазией эндометрия выявлена миома матки, у 11 пациенток эндометриальная ги-

перплазия не сочеталась с миомой матки. Диагноз миомы матки был подтвержден при ультразвуковом исследовании и при морфологическом исследовании удаленных маток.

Материал для исследования активности ферментов и рецепторов получен при выполнении оперативного вмешательства. Активность ароматазы оценивалась по образованию тяжелой воды из меченного тритием в 1-положении андростендиона в описанной ранее модификации [6]. Счет радиоактивности производили в тритиевом канале жидкостного сцинтилляционного счетчика MICROBETA (Perkin Elmer, USA). Суммарную 2/4 - эстрогенгидроксилазную активность оценивали радиоферментативным методом по C.N. Theron et al. [21]. Активность КОМТ в эндометрии оценивали радиометрическим методом [23]. Активность ГТ оценивали спектрофотометрически по образованию хромогенных конъюгатов глутатиона с 1-хлоро-2,4-динитробензолом (ХДНБ) [5]. Уровень рецепторов к эстрогенам и прогестинам в ткани эндометрия оценивали традиционным радиолигандным методом [1]. В методике использовались [$2,4,6,7$ ^3H]Oestradiol и [$1,2,6,7$ ^3H]Progesterone («Amersham Biosciences»). Рецепторположительными считали ткани, в цитозолях которых содержалось не менее 10 фмоль специфически связанного эстрадионо-I или прогестерона на 1 мг цитозольного белка. Границей рецепторположительности для I рака эндометрия по рецепторам к прогестерону считали 20 фмоль.

При статистической обработке полученных результатов для оценки достоверности различий между группами использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для количественных признаков и точный односторонний критерий Фишера для качественных признаков. Так же рассчитывали парные коэффициенты корреляции Спирмена. Для каждого исследованного параметра рассчитывали: M - выборочное среднее, m - стандартная ошибка среднего, p - уровень значимости различий. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ферменты метаболизма эстрогенов в эндометрии у больных с гиперплазией и раком эндометрия. Средние значения активности ферментов метаболизма эстрогенов в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии представлены в табл. 1. Активность всех ферментов была несколько выше в опухолях эндометрия, чем в гиперплазированном эндометрии, но эти различия были статистически значимы только в отношении КОМТ и ГТ.

Активность ферментов в опухолях эндометрия в зависимости от стадии заболевания представлена в табл. 2. Анализ полученных данных показал, что минимальные значения активности эстрогенгидроксилаз и КОМТ были при «Ca in situ», а максимальные - при I стадии заболевания. Активность ГТ, наоборот, была достаточно высокой при «Ca in situ», далее она снижалась по мере увеличения глубины инвазии опухоли в миометрий. При распространении опухоли на шейку матки активность ГТ возрастала. Аналогичная зависимость выявлена для ароматазы, но статистически значимых различий для этого фермента не выявлено. Статистически значимых различий в активности ферментов в зависимости от гистологического типа и степени дифференцировки опухолей не выявлено.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что активность ароматазы в гиперплазированном эндометрии коррелировала с активностью эстрогенгидроксилаз ($r=0,671$, $p<0,05$), а активность ГТ - с индексом массы тела ($r=0,482$, $p<0,05$). В группе больных раком эндометрия выявлены взаимосвязи активности ароматазы с уровнем рецепторов к эстрогенам ($r=0,309$, $p<0,05$) и активностью ГТ ($r=0,390$, $p<0,05$). Активность эстрогенгидроксилаз в опухолях эндометрия коррелировала с уровнем рецепторов к эстрогенам ($r=-0,533$, $p<0,05$). Активность КОМТ коррелировала с индексом массы тела ($r=0,557$, $p<0,05$), а активность ГТ - с возрастом менархе, глубиной инвазии опухоли в миометрий, а также с уровнем рецепторов к эстрогенам ($r_1=0,466$, $r_2=-0,373$ и $r_3=-0,333$, $p<0,05$).

Таким образом, проведенное исследование показало, что активность изученных ферментов метаболизма эстрогенов у больных с гиперплазией и раком эндометрия связана с индексом массы тела, возрастом наступления менархе, стадией заболевания, глубиной инвазии опухоли в миометрий, а также с уровнем рецепторов к стероидным гормонам. Кроме того, выявлены взаимосвязи между отдельными ферментами метаболизма. Достаточно показательна разница в активности эстрогенгидроксилаз и КОМТ

Таблица 1

Активность ферментов метаболизма эстрогенов в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии ($M \pm m$)

Ферменты	Гиперплазия эндометрия	Рак эндометрия	P
Ароматаза, фмоль андростендиона/мг белка в час	16,51 $\pm$ 3,54	17,88 $\pm$ 2,25	0,246
2-, 4-эстрогенгидроксилазная активность, пмоль метоксиэстрогенов/мг белка в час	34,72 $\pm$ 9,28	39,98 $\pm$ 9,00	0,300
КОМТ, нмоль гваякола/мг белка в час	200,25 $\pm$ 35,54	459,51 $\pm$ 82,54	0,049
ГТ, мкмоль ХДНБ-SG/мг белка в минуту	99,24 $\pm$ 25,84	209,01 $\pm$ 38,79	0,029

Примечание: p - уровень значимости различий.

Таблица 2

Активность ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия при различных стадиях опухолевого процесса ($M \pm m$)

Ферменты	«Ca in situ»	I стадия	II стадия
Ароматаза, фмоль андростендиона/мг белка в час	17,49 $\pm$ 4,40	13,31 $\pm$ 2,04	22,52 $\pm$ 5,20
2-, 4-эстрогенгидроксилазная активность, пмоль метоксиэстрогенов/мг белка в час	11,80 $\pm$ 1,37*	44,69 $\pm$ 12,60	39,20 $\pm$ 7,00
КОМТ, нмоль гваякола/мг белка в час	127,05 $\pm$ 30,40*	606,23 $\pm$ 150,44	239,00 $\pm$ 48,00
ГТ, мкмоль ХДНБ-SG/мг белка в минуту	232,52 $\pm$ 100,40	146,49 $\pm$ 23,00*	332,63 $\pm$ 104,40

Примечание: * - достоверность различий по сравнению с I стадией ($p<0,05$), ** - достоверность различий по сравнению со II стадией ($p<0,05$).

при прединвазивном и инвазивном раке. Кроме того, выявлена отрицательная связь между ГТ и глубиной инвазии опухоли в миометрий. По-видимому, 2- и 4-эстрогенгидроксилазы, КОМТ и ГТ так или иначе влияют на инвазию опухоли в миометрий. Выявленные взаимосвязи активности ферментов с уровнем рецепторов к эстрогенам в опухолевой ткани свидетельствуют об определенной гормонозависимости ароматазы, эстрогенгидроксилаз и ГТ.

Ферменты метаболизма эстрогенов у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки. Была изучена активность ферментов метаболизма эстрогенов в гиперплазированном эндометрии на фоне миомы и без миомы матки. Сочетание типичной гиперплазии эндометрия с миомой матки по отношению ко всем выявленным больным с гиперплазией отмечено в 68 %. По основным клиническим параметрам группы больных с гиперплазией эндометрия с миомой матки и без миомы матки статистически достоверно не различались. Однако при анализе менструальной функции между группами были выявлены существенные различия. В группе с миомой матки 69,4 % больных находились в перименопаузе, 16,7 % - в

репродуктивном периоде и 13,9 % - в постменопаузе, тогда как в группе без миомы матки преобладали пациентки репродуктивного возраста (63 %), и только 34 % больных были в перименопаузе, а 3 % - в постменопаузе.

Активность всех ферментов метаболизма эстрогенов в группе больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки была выше, чем в группе больных без миомы матки. Однако выявленные изменения в основном носили характер тенденций и только для ГТ были статистически достоверны (табл. 3). Выявленные изменения в активности ферментов у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой и без миомы матки, по-видимому, отражают различия в гормональном фоне репродуктивного периода и периода перименопаузы, поскольку поступившие в матку эстрогены также метаболизируют с участием 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, КОМТ и ГТ.

Ферменты метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки. Встречаемость рака эндометрия в сочетании с миомой матки по отношению [ко всем выявленным больным раком эндометрия составила 31 %, что соответствует данным литературы [4]. Анализ клинко-морфологических параметров у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и без миомы показал, что между группами имеются определенные различия, но эти различия носили в основном характер тенденций (табл. 4). Доля больных со стадией заболевания «Ca in situ» и I стадией в группе с миомой и без миомы матки составила, соответственно, 91 % и 78 %, а доля пациенток со II стадией заболевания - 9 % и 22 %. Выявлено, что рак эндометрия в сочетании с миомой матки был в 100 % эндометриоидной аденокарциномой, в то же время среди опухолей эндометрия без миомы матки в 20 % встречались неэндометриоидные карциномы. Встречаемость высоко- и умереннодифференцированных аденокарцином была несколько выше в группе больных с миомой матки. При оценке глубины инвазии опухоли в миометрий выявлено, что в опухолях в сочетании с миомой матки она была статистически значимо ниже, чем в опухолях без миомы матки ($p=0,040$).

Таблица 3
Активность ферментов метаболизма эстрогенов
у больных с гиперплазией эндометрия ($M \pm m$)

Ферменты	Гиперплазия эндометрия в сочетании с миомой	Гиперплазия эндометрия без миомы	P
Ароматаза, фмоль андростендиона/мг белка в час	$18,22 \pm 3,85$	$11,40 \pm 2,67$	0,298
2-, 4-эстрогенгидроксилазная актив- ность, пмоль мето- ксиэстрогенов/мг белка в час	$34,78 \pm 5,07$	$29,40 \pm 4,81$	0,432
КОМТ, нмоль гва- якола/мг белка в час	$209,53 \pm 67,00$	$130,70 \pm 29,09$	0,145
ГТ, мкмоль ХДНБ- SG/мг белка в минуту	$121,90 \pm 29,00$	$23,20 \pm 6,20$	0,039

Примечание: p - уровень значимости различий.

Таблица 4
Клинико-морфологическая характеристика больных раком эндометрия

Рак эндометрия без миомы	Рак эндометрия в сочетании с миомой матки	Рак эндометрия без миомы матки	Р
Доля пациенток со стадией заболевания «Ca in situ»+I, %	91	78	0,430
Доля пациенток со II стадией заболевания, %	9	22	0,429
Встречаемость высоко- и умереннодифференцированных аденокарцином, %	83	67	0,465
Встречаемость низкодифференцированных аденокарцином, %	17	33	0,407
Встречаемость неэндометриоидных карцином, %	0	20	0,130

Примечание: Р - коэффициент, вычисленный с помощью точного одностороннего критерия Фишера. Различия во встречаемости признака в группах считались значимыми при $p < 0,05$.

Активность ферментов метаболизма эстрогенов в эндометрии у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и без миомы представлена в табл. 5. Статистически значимые различия выявлены в отношении активности КОМТ и эстрогенгидроксилаз, активность же ароматазы и ГТ была практически одинакова. Таким образом, между группами больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки и без миомы выявлены определенные раз-

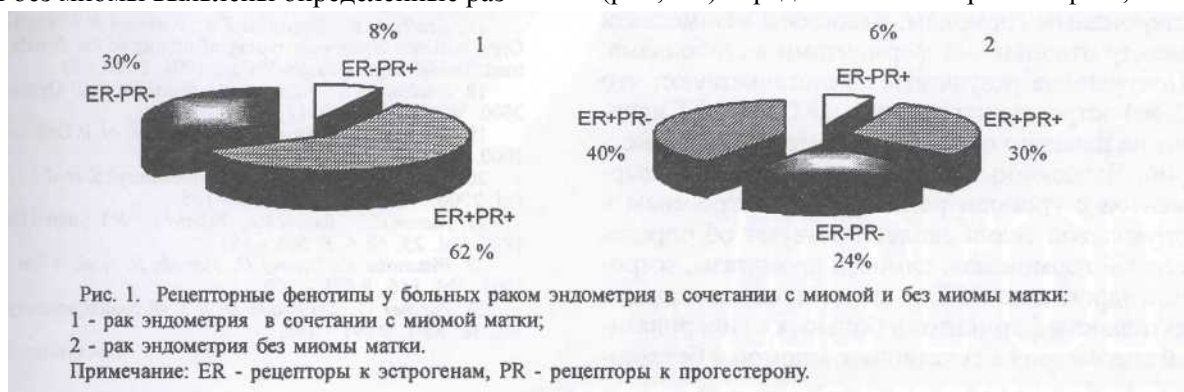
Таблица 5
Активность ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия ($M \pm m$)

Ферменты	Рак эндометрия в сочетании с миомой	Рак эндометрия без миомы	Р
Ароматаза, фмоль андростендиона/мг белка в час	$20,95 \pm 3,15$	$15,90 \pm 2,75$	0,298
2-, 4-эстрогенгидроксилазная активность, пмоль метоксизэстрогенов/мг белка в час	$56,43 \pm 10,07$	$29,01 \pm 3,00$	0,042
КОМТ, нмоль гваякола/мг белка в час	$760,51 \pm 108,00$	$270,03 \pm 41,09$	0,038
ГТ, мкмоль ХДНБ-SG/мг белка в минуту	$260,10 \pm 90,00$	$180,45 \pm 32,00$	0,288

Примечание: р - уровень значимости различий.

личия, касающиеся активности ферментов метаболизма эстрогенов.

Анализ частот рецепторных фенотипов у больных раком эндометрия выявил, что 62 % опухолей эндометрия в сочетании с миомой матки были рецепторположительными, и только 30 % опухолей - рецепторотрицательными (рис. 1). В опухолях эндометрия без миомы матки доля рецепторположительных опухолей снижалась, процент рецепторотрицательных опухолей не изменялся. Отмечено появление опухолей с рецепторным фенотипом ER+PR-, причем различия между группами по встречаемости данного фенотипа становятся статистически значимыми ($p=0,039$). Представляет интерес тот факт, что



пациентки с опухолями с рецепторным фенотипом ER+PR-, как правило, не имели гормональных и метаболических нарушений. По данным литературы, в ER+PR-опухолях эндометрия и молочной железы имеются нарушения передачи эстрогенного сигнала на прогестероновые рецепторы, таким образом, что эстрогены не индуцируют синтез этих рецепторов [2].

Несмотря на то, что активность ароматазы и эстрогенгидроксилаз в эндометрии у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки была достаточно высокой, однако сочетание благоприятного гистологического типа, высокой и умеренной степени дифференцировки, минимальной глубины инвазии в миометрий и наличие рецепторов к стероидным гормонам у большинства больных делает общий прогноз у них хорошим. В то же время высокая активность ароматазы в эндометрии у больных раком эндометрия без миомы, безусловно, ухудшает прогноз заболевания, о чем свидетельствует меньший процент рецепторположительных опухолей, больший процент опухолей с низкой степенью дифференцировки и глубокой инвазией в миометрий, а также большую распространенность процесса у этих больных и наличие опухолей неэндометриоидной гистологической структуры.

Заключение. В гиперплазированном и малигнизированном эндометрии выявлена активность ароматазы, 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, катехол-О-метилтрансферазы и глутатионтрансферазы. Активность изученных ферментов метаболизма эстрогенов у больных с гиперплазией и раком эндометрия связана с индексом массы тела, возрастом наступления менархе, стадией заболевания, глубиной инвазии опухоли в миометрий, а также с уровнем рецепторов к стероидным гормонам. Выявлены взаимосвязи между отдельными ферментами метаболизма. Полученные результаты свидетельствуют, что 2- и 4-эстрогенгидроксилазы, КОМТ и ГТ влияют на инвазию опухолей эндометрия в миометрий. Выявленные взаимосвязи активности ферментов с уровнем рецепторов к эстрогенам в опухолевой ткани свидетельствуют об определенной гормонозависимости ароматазы, эстрогенгидроксилаз и ГТ. Выявленные изменения в активности ферментов у больных с гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой и без мио-

мы матки, по-видимому, отражают различия в гормональном фоне репродуктивного периода и периода перименопаузы. Активность ферментов метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрии при сочетании с миомой матки и без миомы необходимо интерпретировать во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, гормональными изменениями и рецепторным статусом опухоли.

Литература

1. Бассалык Л.С., Герштейн Е.С., Куштинский Н.Е. и др. Определение рецепторов стероидных гормонов в гормонозависимых опухолях для назначения эндокринной терапии: Методические рекомендации. М., 1987. 16 с.
2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 199 с.
3. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б. и др. // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 55 - 59.
4. Гаериллов А.С., Мерекина Л.И., Семенов С.В. // Сибирский мед. журнал. 2002. № 4. С. 34 - 36.
5. Ланкин В.З., Тахадзе А.К., Ковальская А.Л. // Док. АН СССР. 1981. Т. 261, № 6. С. 1467 - 1470.
6. Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухоли и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. СПб., 1997.
7. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2000. 550 с.
8. Adamski J., Hohls E., Jungblut P. // Exp. Clin. Endocrinol. 1994. Vol. 102, № 5. p. 388 - 393.
9. Bulun S.E., Economos K., Miller E., Simpson E.R. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1994. Vol. 79, № 6. P. 1831 - 1834.
10. Cavalieri E.L., Rogan E.C., Chakravarti D. // Cell. Mol. Life Sci. 2002. Vol. 59. P. 665 - 81.
11. Hukkanen J., Mantyla M., Kangas L. // Pharmacol. Toxicol. 1998. Vol. 82, № 2. P. 93 - 97.
12. Kennedy J.A. // Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 1994. Vol. 333, № 4. P. 368 - 376.
13. Koshiyama M., Morita Y., Kobashi Y. et al. // Menopause. 2001. Vol. 8, № 2. P. 149 - 150.
14. Newbold R.R., Liehr J.G. // Cancer Res. 2000. Vol. 60. P. 235 - 237.
15. Sasaki M., Kaneuchi M., Sakuragi N., Dahtya R. // Cancer Res. 2003. Vol. 63. P. 3101 - 3106.
16. Sasano H., Harada N. // Endocrine Rev. 1998. Vol. 19, № 5. P. 593 - 607.
17. Scully R.E., Bonfiglio T.A., Kurman R.J. World Health Organisation - Hystologic typing of tumors of the female genital tract. Heidelberg: Springer-Verlag; 1994. P. 26 - 28.
18. Studzinski Z., Filipczak A., Braniska D. // Gynecol. Pol. 2000. Vol. 71, № 3. P. 123 - 129.
19. Samitani H., Shozu M., Segawa T. et al. // Endocrinology. 2000. Vol. 141, № 10. P. 3852 - 3861.
20. Tarkowski R., Skrzypczak M., Winiarczyk S. et al. // Gynecol. Pol. 2000. Vol. 71, № 3. P. 130 - 135.
21. Theron C.M., Russel V.A., Taljard J.J. // J. Steroid Biochem. 1986. Vol. 25, № 4. P. 585 - 591.
22. Watanabe K., Sasano H., Harada N. et al. // Am. Pathol. 1995. Vol. 146. P. 491 - 500.
23. Zurcher G., Da Prada M. // J. of Neurochemistry. 1982. Vol. 38, № 1. P. 191 - 195.

Поступила 8.10.04