

ПРОТОКОЛЫ ОБЩЕСТВА ОНКОЛОГОВ

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ ПРИ РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

Н.В. Бочкарева

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

Многочисленные исследования показали, что эстрогены в большинстве случаев необходимы для инициации и поддержания роста опухолей эндометрия. В эндометрии эстрогены синтезируются из андрогенов под действием фермента ароматазы. Поступающие из крови и синтезированные в эндометрии эстрогены связываются с эстрогенными рецепторами и стимулируют пролиферацию эндометрия, запуская так называемый промоторный тип гормонального канцерогенеза. При генотоксическом типе гормонального канцерогенеза синтезированные *in situ*, под действием ароматазы, 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 или под действием пероксидаз происходит образование катехол-ортохинонов.

Предполагают, что инициация гормонозависимых опухолей, в том числе и рака эндометрия, является результатом реакции катехолэстроген-ортохинонов с ДНК, с формированием беспуриновых нерепарируемых участков ДНК, подверженных мутациям. Для рака эндометрия остается актуальной эстрогенная теория, в рамках которой обсуждается промоторный тип канцерогенеза. Что касается генотоксического типа канцерогенеза, ферментов метаболизма эстрогенов, то подтверждение данной теории представлено на нескольких экспериментальных моделях на примере рака молочной железы и практически не изучено при раке эндометрия.

Целью исследования явилось изучение активности ферментов метаболизма эстрогенов: ароматазы, 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, КОМТ, ГТ в опухолях эндометрия, их взаимосвязей с клинико-морфологическими параметрами, гормонально-метаболическими изменениями и рецепторным статусом, а также особенностей активности данных ферментов в малигнизированном эндометрии на фоне фибромиомы матки.

Группы исследования составили 36 больных раком эндометрия с I—III стадией заболевания. Клинико-морфологическое исследование включало изучение возраста, состояния менструальной и репродуктивной функций, подсчета индекса массы тела, оценку стадии заболевания, гистотипа, степени дифференцировки и глубины инвазии опухоли в миометрий. Диагноз был подтвержден при ультразвуковом исследовании до операции и морфологическом исследовании удаленных маток. Активность эстрогенгидроксилаз, ароматазы, КОМТ в малигнизированном эндометрии оценивали радиометрическими методами, активность ГТ - спектрофотометрическим, уровень рецепторов к эстрогенам и прогестинам в ткани эндометрия — радиолигандным методом.

Проведенные исследования показали, что в 8% опухоли были ароматазаотрицательными, в 27% активность ферментов была низкой, в 67% - высокой. Выявлена зависимость активности ГТ от стадии заболевания. В опухолях *in situ* активность фермента была достаточно высокой и прогрессивно снижалась по мере увеличения глубины инвазии опухоли в миометрий от IA до IC стадии. При распространении опухоли на шейку

матки и яичники активность фермента значительно повышалась.

Выявлена взаимосвязь активности КМТ со степенью дифференцировки опухолей, так она была статистически достоверно ниже в высокодифференцированных аденокарциномах по сравнению с умеренно- и низкодифференцированными опухолями. При проведении корреляционного анализа выявлены прямые взаимосвязи активности ароматазы и эстрогенгидроксилаз с уровнем глобулина, связывающего половые стероиды, и уровнем рецепторов к эстрогенам в опухоли. Выявлены взаимосвязи ГТ с уровнем триглицеридов и глубиной инвазии опухоли в миометрий. Активность КОМТ в малигнизированном эндометрии коррелировала с индексом массы тела, возрастом наступления климактерии, уровнем триглицеридов в сыворотке крови, а также с активностью ароматазы в опухоли.

Изучена активность ферментов метаболизма эстрогенов в малигнизированном эндометрии на фоне фибромиомы матки и без нее, как известно, сочетание рака эндометрия и миомы матки отмечается в 16—32% случаев по отношению ко всем выявленным больным раком эндометрия. Проведенное исследование показало, что активность ферментов метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия в сочетании с миомой матки и без нее должна интерпретироваться во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами, гормональными изменениями и рецепторным статусом опухоли.

Таким образом, выявлено, что изученные ферменты метаболизма эстрогенов тесно связаны с некоторыми клинико-морфологическими параметрами, гормонами, рецепторами к стероидным гормонам, показателями липидного спектра крови и между собой.