

оказался позитивным по HPV11 и 6 (60,0 %) из 10 – по HPV33. Все исследованные образцы (опухолевой, пренеопластической ткани больных РЖ, патологически измененной и прилежащей к ней нормальной ткани пациентов с хроническими заболеваниями желудка) HPV31 – негативны. Отрицательный результат во всех случаях получен при исследовании на присутствие ДНК HPV16 и HPV18 фрагментов опухолевой (n=26) и прилежащей к опухоли (n=5) ткани больных РЖ.

Проведено исследование сыворотки крови на наличие антител к белкам литической инфекции EBV больных РЖ (n=54) и лиц с хронической патологией желудка (n=45). Высокий уровень антител к капсидному антигену EBV ($\geq 1:640$) обнаружен у 11 (20,4 %) больных РЖ и у 6 (13,3 %) пациентов с воспалительными изменениями. Частота повышенного содержания IgG к комплексу ранних антигенов EBV ($\geq 1:40$) составила 7,4 % для больных РЖ и 2,2 % – при неопухолевой патологии желудка. Исследование фрагментов опухолевой ткани (n=31) и образцов прилежащей к ней пренеопластической

ткани (n=11) у больных РЖ на содержание ДНК EBV выявило 17 (54,8 %) и 3 (27,3 %) позитивных случаев, соответственно.

Выводы. Спектр инфицированности опухолевой ткани вирусами папилломы человека расширен по сравнению с не имеющей визуальных морфологических изменений. В группе больных РЖ отмечено повышение титров антител к антигенам литической инфекции вируса Эпштейна-Барр по отношению к группе пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями желудка. ДНК EBV обнаружена в образцах как опухолевой, так и прилежащей к ней морфологически не измененной ткани больных РЖ. Однако утверждать определенно, где локализуется генетическая информация EBV – в опухолевых клетках или в инфильтрирующих опухоль лимфоцитах, – не представляется возможным в силу использования в наших исследованиях для выделения ДНК гомогената ткани. Полученные результаты свидетельствуют об участии EBV и HPV в процессе опухолевого роста, однако роль этих вирусов в этиопатогенезе РЖ пока неясна.

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ. МОЛЕКУЛЯРНО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

А.В. Герасимов, Ю.Э. Наров, С.Э. Красильников, Л.Ф. Гуляева, Е.В. Бабаянц

*ОГУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер»
ГУ «НИИ молекулярной биологии и биофизики СО РАМН», г. Новосибирск*

Актуальность. Рак тела матки (РТМ) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием женской половой сферы. На протяжении последних 20 лет практически во всех экономически развитых странах Европы и Северной Америки отмечен неуклонный рост этой патологии. Показатель заболеваемости раком эндометрия (РЭ) в Западной Европе составляет 10, в США и Канаде – 25 на 100 000 женского населения (Emons, 2000). В России на долю рака тела матки приходится 6,5 % всех случаев злокачественных новообразований, выявленных среди женского населения (Давыдов М.И.,

2006) и 5,9 % среди женского населения Сибири и Дальнего Востока (Чойнзонов Е.Л., 2004).

Многочисленные исследования показали, что злокачественные опухоли женской репродуктивной сферы, в том числе рак эндометрия, в большинстве случаев являются гормонозависимыми (Emons et al., 2000). Особое место в этом процессе занимают эстрогены, играющие важную роль в стимуляции клеточной пролиферации в органах-мишенях (Henderson and Canellous, 1990). И хотя о молекулярных механизмах действия стероидов накоплен большой экспериментальный материал, вопрос о том,

как эти гормоны стимулируют пролиферацию в раковых клетках, пока остается открытым. Все эти исследования объединяет тот факт, что необходимым условием запуска процессов трансформации в клетках-мишенях является увеличение содержания стероидов, в частности эстрогенов. Эстрогены образуются путем конверсии андрогенов в результате сложной цепи биохимических преобразований. Ключевую роль в конечной цепи превращений играет фермент ароматаза или цитохром P450 19-го семейства, CYP19 (Коломиец Л.А. и др., 2003; Simpson, 2000).

В Новосибирской области исследований по выявлению факторов риска, в том числе и нарушению метаболизма эстрогенов, у больных РТМ не проводилось. Одним из факторов усиления продукции эстрогенов является нарушение их метаболизма. Этому могут способствовать генетически детерминированные нарушения в активности ферментов. Тогда целесообразным является проведение комплексного молекулярно-эпидемиологического исследования больных раком тела матки.

Результаты. Нами проведен ретроспективный анализ истории болезни 1200 больных раком тела матки женщин, которые находились на лечении в гинекологическом отделении Новосибирского областного онкологического диспансера с 1990 по 2004 г. Полученные данные фиксировали в специально разработанных индивидуальных анкетах с анализом причин и условий возникновения патологического процесса, возраста, проф. вредности, менструальной и репродуктивной функций, конституционных особенностей, сопутствующих патологий. По нашим данным, факторами риска рака тела матки являются: возраст от 40 до 60 лет (пик – 55–60 лет), умственный труд, поздний возраст начала менархе (старше 13 лет), позднее наступление менопаузы (старше 50 лет), отсут-

ствие родов в анамнезе и бесплодие, нарушения эндокринного обмена (избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет), заболевания сердечно-сосудистой системы (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, атеросклеротический кардиосклероз).

Также было проведено исследование аллельных вариантов генов, кодирующих ферменты метаболизма эстрогенов (CYP1A1, CYP1A2, CYP19 и SULT1A1) в буккальном эпителии 168 больных РТМ. Анализ аллельных вариантов генов является на сегодняшний день общепринятым методом исследования генетического полиморфизма как фактора риска. Генотипирование проводили методом ПДРФ-анализа (полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) продуктов ПЦР специфических участков генома с использованием соответствующих ферментов рестрикции. Для CYP1A1: эндонуклеаза рестрикции MspI; CYP1A2: эндонуклеаза рестрикции ApaI; CYP19: эндонуклеаза рестрикции SfaNI; SULT1A1 эндонуклеаза рестрикции NhaI. Результаты исследования генетического полиморфизма ферментов метаболизма эстрогенов показали, что женщины с С аллелем гена CYP1A2 и/или G аллелем гена SULT1A1 имеют повышенный риск развития РЭ.

Выводы. Для более ранней диагностики рака эндометрия целесообразным является формирование групп повышенного риска по развитию рака тела матки. Тем женщинам, у которых были выявлены факторы риска рака тела матки по клинико-эпидемиологическим данным, необходимо проводить молекулярно-генетические исследования. И если обнаружатся мутации в генах или изменения ферментативной активности, проводить за этими женщинами динамическое наблюдение у гинекологов поликлиник, женских консультаций с целью более раннего выявления и при необходимости более раннего начала лечения.