

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N13.](#)

Текущий раздел: **Гинекология**

**Роль метаболитов эстрогенов в патогенезе рака молочной железы, эндометрия и яичников**

*Бабаева Н.А., Ашрафян Л.А., Антонова И.Б., Моцкобили Т.А., Люстик А.В.*

*ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава РФ, г.Москва.*

Адрес документа для ссылки: [http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva\\_v13.htm](http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v13/papers/babaeva_v13.htm)

#### **Контактная информация:**

**Рабочий адрес:** 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ.

**Бабаева Наталия Александровна** – к.м.н., научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ РНЦРР, +7(4990)1206077, e-mail: [natbabaeva@yandex.ru](mailto:natbabaeva@yandex.ru)

**Ашрафян Лев Андреевич** – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, руководитель отделения гинекологии ФГБУ РНЦРР

**Антонова Ирина Борисовна** – д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гинекологии ФГБУ РНЦРР

**Моцкобили Таигули Автандиловна** – к.м.н., врач отделения гинекологии ФГБУ РНЦРР

**Люстик Анна Валерьевна** – м.н.с. отделения гинекологии ФГБУ «РНЦРР»

#### **Контактное лицо:**

Бабаева Наталия Александровна, +7(499)1206077, e-mail: [natbabaeva@yandex.ru](mailto:natbabaeva@yandex.ru)

#### **Резюме**

**Введение:** в работе было исследовано соотношение метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксиэстрон/16 $\alpha$ -гидроксиэстрон) у женщин, находящихся в периоде постменопаузы.

**Материалы и методы:** 90 женщин, без анамнестических данных о наличии рака любой локализации, 60 больных раком молочной железы, 60 больных раком эндометрия, 67 больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников.

**Результаты исследования:** Анализ результатов исследования дает возможность сделать вывод о том, что у больных раком молочной железы, эндометрия и яичников, в отличие от здоровых женщин, метаболизм эстрогенов ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16 $\alpha$ -ОН. Полученные данные значительно расширяют представление об этиопатогенезе опухолей женской репродуктивной системы, делая акцент на эндокринологическом факторе.

**Ключевые слова:** *рак молочной железы, эпителиальный рак яичников, рак эндометрия, метаболиты эстрогенов*

## **Estrogen metabolites in the pathogenesis of breast, endometrial and ovarian cancer.**

Babaeva, N.A., Ashrafyan L.A., Antonova I.B., Motskobili T.A., Lyustik A.V.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

**Contact:** Nataliya Babaeva, +7 (499) 1206077, e-mail: [natbabaeva@yandex.ru](mailto:natbabaeva@yandex.ru)

### **Summary**

**Introduction:** In this work was studied the relation of estrogen metabolites in urine (2-hydroxiestron/16 $\alpha$ -hydroxiestron) in postmenopausal women.

**Materials and methods:** 90 women without medical history of cancer, 60 patients with breast cancer, 60 patients with endometrial cancer, 67 patients with malignant epithelial ovarian tumors.

**The results of the study:** The survey makes it possible to conclude that, in patients with breast cancer, endometrial and ovarian cancer, in contrast to the healthy women, estrogen metabolism is focused on production of "aggressive" 16 $\alpha$ -OH metabolites. These data greatly expand the understanding of the etiopathogenesis of cancer of the female reproductive system, with an emphasis on endocrinological factor.

**Key words:** *breast cancer, epithelial ovarian cancer, endometrial cancer, estrogen metabolites*

### **Оглавление:**

#### **Введение**

#### **Материалы и методы**

#### **Результаты исследований:**

#### **Рак молочной железы**

#### **Рак эндометрия**

#### **Рак яичников**

#### **Заключение**

#### **Список литературы**

### **Введение**

Одной из основных причин смертности в настоящее время являются онкологические заболевания. По данным Международного агентства по изучению рака, в 2000 г. злокачественными опухолями в мире заболело более 10 млн. человек, а количество умерших составило 8 млн. В России у женщин чаще всего диагностируется рак молочной железы. Рак органов репродуктивной системы занимает 5-8 ранговые места [8,9,12]. Проблема изучения этиологии и патогенеза опухолевых заболеваний у женщин привлекает пристальное внимание ученых многих специальностей. В этой области, не смотря на определенные успехи, остается множество нерешенных проблем. Требуют дальнейшего

уточнения механизмы гормонально-метаболических нарушений и изменения уровня рецепторов половых гормонов, приводящие к возникновению неоплазий.

Согласно современным представлениям, основным фактором, стимулирующим клетки эстроген-зависимых органов и тканей (а именно таковыми являются органы и ткани репродуктивной системы – молочные железы, эндометрий, шейка матки, вульва) к патологическому росту, является не сам уровень основного женского полового гормона эстрадиола (определяемый в биологических жидкостях), а нарушение баланса его метаболитов – эстрогенов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации [1].

В настоящее время установлено, что эстрогены катаболизируются в реакциях гидроксилирования с образованием 2-гидроксиэстрона и 2-гидроксиэстрадиола, 16 $\alpha$ -гидроксиэстрона и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрадиола. Известно, что из этих веществ 4-гидроксиэстрон и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрадиол имеют эстрогенную активность и являются канцерогенными. В модельной системе клеток дольково-протокового эпителия молочных желез мышей и человека установлено, что они обладают генотоксическими свойствами. 2-гидрокси- и 4-гидроксиэстрон превращаются с помощью фермента катехол-О-метилтрансферазы в антиканцерогенные метаболиты (2-метоксиэстрон и 2-метоксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрон и 2-гидроксиэстрадиол 3-метильный эфир, 4-метоксиэстрон и 4-метоксиэстрадиол, 4-гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрона 3-метильный эфир) [2,3].

Таким образом, 2-гидроксилирование и 16 $\alpha$ -гидроксилирование определяют соотношение канцерогенных и антиканцерогенных метаболитов.

16 $\alpha$ -ОНЕ1 является мощным агонистом эстрадиола. Активность этого метаболита в 8 раз превышает активность эстрадиола. Поэтому высокая скорость образования этого метаболита в организме женщины вызывает состояние гиперэстрогемии, несмотря на нормальную концентрацию эстрадиола в крови.

Есть также данные о том, что метаболит 16 $\alpha$ -ОНЕ1 обладает способностью вызывать различного рода генотоксические повреждения молекул ДНК, которые могут приводить к малигнизации клеток-мишеней [22].

В настоящее время считается установленным, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин в постменопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 $\alpha$ -ОНЕ1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [11,13,17,23].

Таким образом, соотношение метаболитов эстрадиола - 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 – можно считать адекватным универсальным биологическим маркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

## **Материалы и методы**

В нашем исследовании были обследованы следующие группы пациенток, лечившихся в ФГУ РНЦРР МЗ РФ в период с января 1999 г. по май 2010 г.: 90 женщин в периоде постменопаузы без анамнестических данных о наличии рака любой локализации и группы больных раком женских половых органов в постменопаузальном возрасте, в том числе 60 больных раком молочной железы (РМЖ), 60 больных раком эндометрия (РЭ), 67 больных со злокачественными эпителиальными опухолями яичников (ЗЭОЯ).

Средний возраст обследуемых пациенток составил  $60,2 \pm 1,0$  года.

Для количественного определения соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксиэстрон/16 $\alpha$ -гидроксиэстрон) в настоящей работе был использован иммуноферментный набор ESTRAMET 2/16 ELISA (Mirax-Pharma). С помощью набора ESTRAMET 2/16 определялась индивидуальная концентрация 2-гидроксиэстрона (2ОНЕ1) и 16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ ОНЕ1) в моче. Принцип исследования основан на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа. 2-ОНЕ1 и 16 $\alpha$ -ОНЕ1 в моче обнаруживаются в форме 3-глюкуронида и 3- или 3,16 $\alpha$  – глюкуронидов, соответственно.

Значения уровня метаболитов эстрогенов в моче: 16 $\alpha$ -ОНЕ1: 0,6-10 нг/мл;

2-ОНЕ1: 1-20 нг/мл; среднее значение соотношения 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН для здоровых женщин соответствует 2.

Полученные данные обрабатывались при помощи пакета статистических программ “SPSS 19.0 for Windows”. Определялись арифметические величины (M), их ошибки (m). Для оценки статистической значимости различий (p-оценка) количественных данных применялся t-тест для сравнения двух групп; метод Ньюмена-Коулса (аналог t-теста) применялся для сравнения нескольких групп). Различия в полученных показателях считались достоверными при  $P < 0,05$  (95% уровень значимости).

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

## **Результаты исследований**

### **Рак молочной железы**

Согласно данным многочисленных исследований, РМЖ относится к гормонозависимым опухолям человека. По классической схеме, основную роль в патогенезе заболевания играет избыточная, не встречающаяся противодействия эстрогенная стимуляция эпителия протоков и железистой ткани. Данная концепция остается ведущей и в настоящее время, объясняя механизмы действия ряда факторов, ассоциируемых с повышением риска развития РМЖ. В постменопаузальном возрасте при

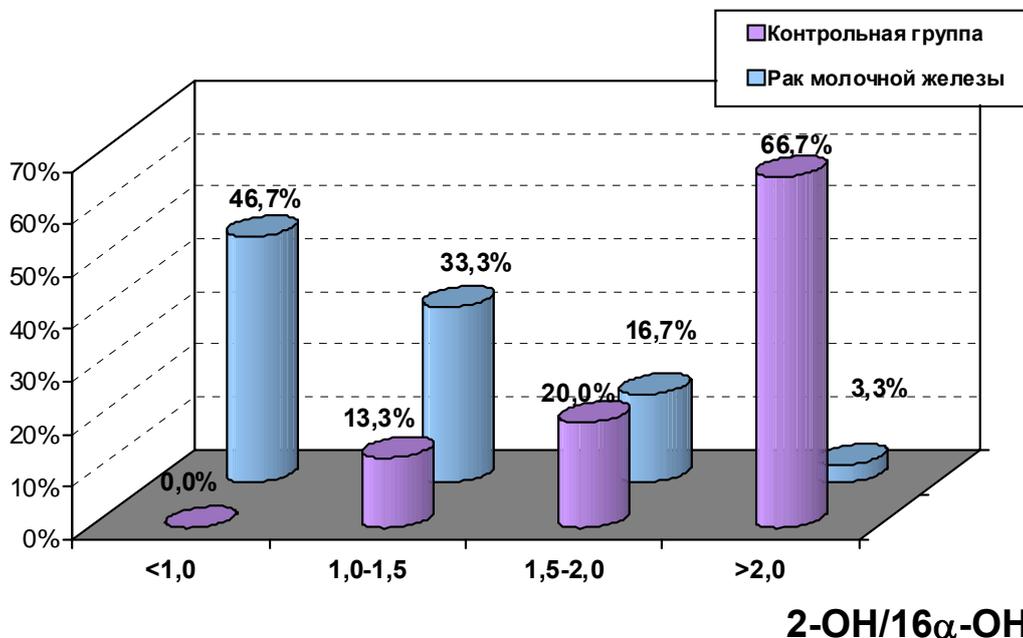
угасании и изменении функции яичников трансформируются механизмы возникновения гормоноиндуцируемого рака, связанные, прежде всего, с особенностями метаболизма эстрогенов. С целью изучения этого вопроса мы обследовали 60 пациенток раком молочной железы и 30 пациенток контрольной группы, определяя уровень метаболитов в моче (2-ОН, 16 $\alpha$ -ОН) и их соотношение. Данные приведены в таблице 1.

**Таблица 1. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН**

Группы пациенток	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН
	2-ОН	16 $\alpha$ -ОН	
Рак молочной железы n=60	10,60 $\pm$ 3,86	18,63 $\pm$ 5,12	0,57 $\pm$ 0,28
Контрольная группа n=30	27,40 $\pm$ 9,42	8,47 $\pm$ 3,33	3,23 $\pm$ 0,72

Примечание. Значимость различий: для 2-ОН  $P < 0,01$ , для 16 $\alpha$ -ОН  $P < 0,01$ , для 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН  $P < 0,01$ . Как видно из приведенных данных, средний уровень метаболита 2-ОН в группе больных РМЖ в 2,6 раза ниже, чем в контрольной группе. В то же время, средний уровень метаболита 16 $\alpha$ -ОН оказался выше, чем в контрольной группе в 2,1 раза. Соотношение метаболитов в группах также демонстрировало существенные, статистически достоверные ( $P < 0,01$ ), различия. В контрольной группе величина 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН более, чем в 5 (5,7) раз превышала этот же коэффициент для больных РМЖ.

Группы исследования (основная и контрольная) были подразделены на подгруппы в зависимости от уровня соотношения метаболитов 2ОН/16 $\alpha$ ОН в значениях: менее 1; в пределах от 1 до 1,5; от 1,5 до 2 и более 2. Данные в % соотношении представлены на 1 рисунке.



**Рисунок 1. Коэффициент соотношения метаболитов при раке молочной железы и в контрольной группе (%).**

У пациенток контрольной группы не определялось соотношение метаболитов 2ОН/16 $\alpha$ ОН менее 1. При РМЖ данное соотношение установлено у 28 пациенток. Коэффициент от 1,0 до 1,5 в контрольной группе наблюдался у 4 пациенток, что в 5 раза ниже числа наблюдений для РМЖ. Коэффициент более 2 имел место у большинства больных контрольной группы – 20, в то время как при раке молочной железы он отмечен лишь в 2 случаях.

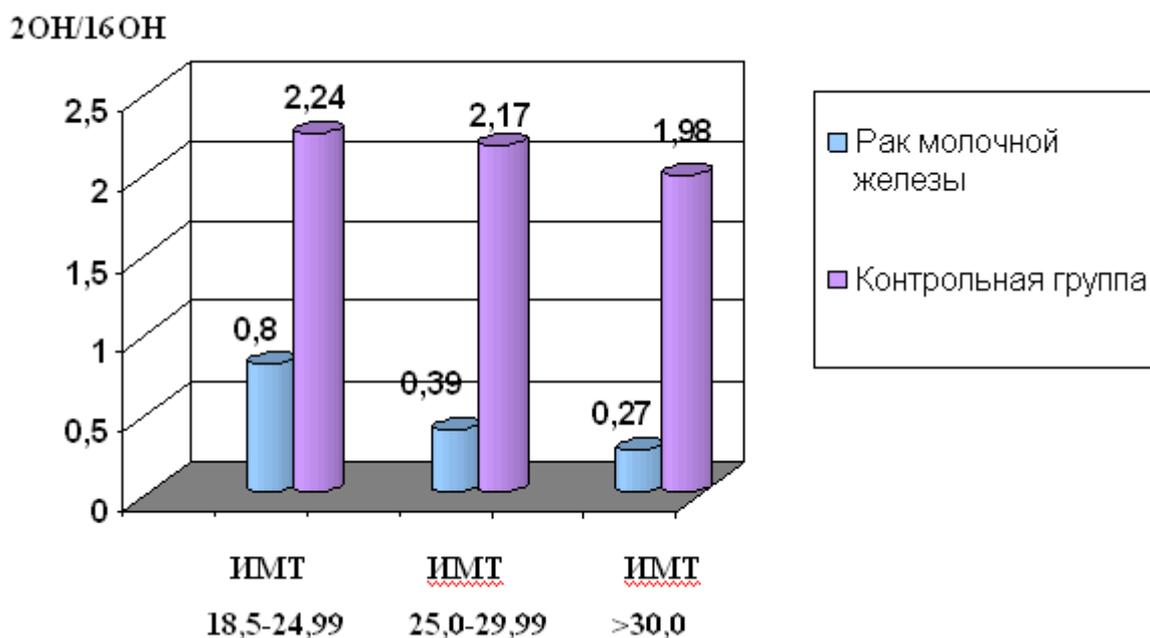
В группе больных РМЖ всего у 9 пациенток (15,00%) имелся нормальный индекс массы тела, у 23 больных (38,33%) он был повышенный и у 28(46,67%) свидетельствовал о наличии ожирения различной степени выраженности. При этом в контрольной группе повышенный индекс массы отмечен у 10 женщин, что составило 33,33% и ожирение – у 9 (30,00%).

**Таблица 2. Индекс массы тела у больных раком молочной железы и контрольной группы (абс/%)**

Группы больных	Индекс массы тела кг/м <sup>2</sup>		
	нормальный ИМТ 18,50-24,99	повышенный ИМТ 25,00-29,99	ожирение ИМТ >30,00
Основная n=60	9 15,00%	23 38,33%	28 46,67%
Контрольная n=30	11 36,67%	10 33,33%	9 30,00%

Из 30 женщин всей контрольной группы у 11 индекс массы тела был в пределах нормы. Значимые различия ( $P = 0.03$ ) отмечаются при нормальных показателях индекса массы тела, которые составили 15,00% в группе больных РМЖ и 36,67% больных контрольной группы женщин. В 51 наблюдений, что составило 85% всей основной группы, имеется отклонение показателей индекса массы тела в сторону его увеличения. То есть, такой ключевой фактор метаболического синдрома, как ожирение, может приводить к запуску механизма гормонального канцерогенеза.

Мы провели анализ соотношения метаболитов 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН в зависимости от индекса массы тела (рис.2).



**Рисунок 2. Средний коэффициент соотношения метаболитов (2-ОН/16 $\alpha$ -ОН) у больных раком молочной железы и в контрольной группе в зависимости от индекса массы тела (кг/м<sup>2</sup>)**

Обращает на себя внимание то, что в группе больных с низким индексом массы тела (отсутствие клинически выраженных проявлений метаболического синдрома) отмечен низкий (0,8) коэффициент соотношения метаболитов. Иными словами, при раке молочной железы участие «агрессивных» метаболитов в формировании баланса гормонов представляется более значительным у пациенток и без ожирения. Можно предположить, что у этих больных вклад общего пула эстрогенов более высок и реализация канцерогенного эффекта идет по промоторному «физиологическому» варианту. Эти данные могут дополнить и расширить понимание механизмов возникновения опухоли при так называемом «гормонозависимом» РМЖ. Отчетливо прослеживается и следующая тенденция: по мере нарастания индекса массы тела снижается соотношение метаболитов, о чем свидетельствует более высокий уровень экспрессии 16 $\alpha$ -ОН. В то же время, в группе контроля соотношение этих двух метаболитов при различных ИМТ подвержено меньшим колебаниям. Однако следует особо отметить, что при индексе массы тела >30 в группе контроля зафиксировано падение коэффициента ниже 2. Можно констатировать, что любое увеличение индекса массы тела свидетельствует о

формировании целого комплекса метаболических нарушений, а повышенная экспрессия 16αОН – один из факторов. Понимание и учет этого фактора формирует совершенно новые принципы профилактики, мониторинга и ранней диагностики рака репродуктивных органов. Смещение эстрогенного баланса в сторону продукции метаболита 16α-ОН создает предпосылки для усиленного образования устойчивого гормон-рецепторного комплекса (16α-ОН + ER), индуцирующего, в свою очередь, пролонгированный пролиферативный сигнал. Именно поэтому повышенное содержание 16α-ОН можно рассматривать в настоящее время как фактор риска развития рака молочной железы.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

### **Рак эндометрия**

РЭ давно и устойчиво в многочисленных исследованиях относят к гормонозависимым опухолям человека [7,10,14,24]. Некоторые особенности реализации различных механизмов гормонального канцерогенеза представляют несомненный интерес.

С целью изучения этого вопроса мы обследовали 60 больных раком эндометрия и 30 пациенток контрольной группы с наличием атрофии эндометрия, определяя уровень метаболитов в моче (16α-ОНЕ1, 2-ОНЕ1) и их соотношение. Данные приведены в таблице 3.

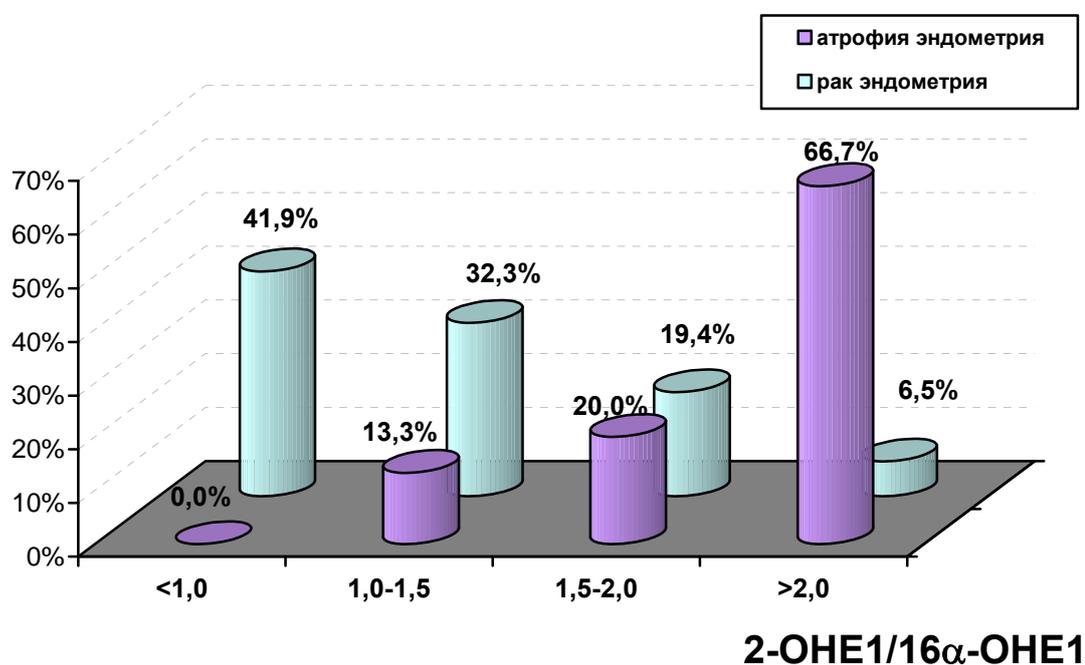
**Таблица 3. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 при раке эндометрия.**

Группы пациенток	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1
	2-ОНЕ1	16α-ОНЕ1	
<b>Рак эндометрия N=60</b>	6,82	6,66	1,16
<b>Контрольная группа N=30</b>	9,31	4,43	2,32

Как видно из приведенных данных, средний уровень метаболита 2-ОН в группе больных раком эндометрия (6,82нг/мл) на 26,8% ниже, чем в контрольной группе (9,31нг/мл). В то же время, средний уровень метаболита 16α-ОН оказался выше, чем в контрольной группе (6,66нг/мл и 4,43нг/мл соответственно) на 33,5%. Соотношение метаболитов в группах так же демонстрировало существенные, статистически достоверные ( $P < 0,001$ ) различия. При раке эндометрия величина 2-ОН/16α-ОН находилась на уровне 1,16, в то время, как в контрольной группе этот показатель был 2,1. Снижение величины 2-ОН/16α-ОН при РЭ составило 51,5% по сравнению с пациентками контрольной группы.

В контрольной группе уровни метаболита 2-ОН находились в пределах от 1 до 20нг/мл, а уровни /16α-ОН – от 0,6 до 10нг/мл, что соответствовало результатам, полученным другими исследователями [4,15,16,18,19,20,21,23]. В группе больных РЭ показатель 2-ОН так же был в вышеуказанных границах у всех пациенток. Уровень 16α-ОН был выше обозначенных пределов у 6 (19,3%) больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе больных раком эндометрия в постменопаузе метаболизм эстрогена ориентирован на продукцию агрессивного метаболита 16α-ОН. В контрольной же группе вероятность подобного пути метаболизма представляется весьма низкой.

Для более наглядного примера мы разбили наши группы исследования (основную и контрольную) на подгруппы в зависимости от уровня соотношения метаболитов 2ОН/16αОН в значениях: менее 1; в пределах от 1 до 1,5; от 1,5 до 2 и более 2. Данные в % соотношении представлены на рисунке 3.



**Рисунок 3. Частота встречаемости рака эндометрия (основная группа) и атрофии эндометрия (контрольная группа) в зависимости от уровня соотношения метаболитов 2-OHE1/16α-OHE1.**

Как видно из полученных данных, при значении соотношения уровня метаболитов 2ОН/16αОН менее 1, атрофия эндометрия не выявлялась (0%), тогда как рак эндометрия диагностирован в 42%. При соотношении от 1,0 до 1,5 частота атрофии эндометрия составила 13,3%, что примерно в 2,4 раза выше числа наблюдений рака эндометрия (32,3%). Следует обратить внимание, что в группе, где соотношение уровня метаболитов 2-OHE1/16α-OHE1 было в пределах от 1,5 до 2, частота, как рака эндометрия, так и атрофии приблизительно одинаковы (19,4% и 20,0% соответственно), т.е. примерно у каждой пятой женщины. И, наконец, при соотношении более 2 частота атрофии составила 66,7%, тогда как рака – 6,5%. Все данные статистически достоверны  $P = 0,0006$ .

Таким образом, соотношение 2-ОНЕ1 к 16 $\alpha$ -ОНЕ1 можно считать адекватным маркером и диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогензависимых опухолей, в частности рака эндометрия.

Столь значимые различия в метаболизме у больных раком эндометрия и женщин контрольной группы могут быть объяснены частотой метаболического синдрома, который рассматривается многими исследователями как фактор риска развития эстрогензависимых опухолей [2,15,16,19,20,21].

С этой точки зрения мы провели анализ соотношения метаболитов 2-ОН/16 $\alpha$ -ОН в зависимости от индекса массы тела. ИМТ в группе больных раком эндометрия превышал 30 кг/м<sup>2</sup> в 41,7%, 25,00-29,99 кг/м<sup>2</sup> – в 20% и соответствовал норме – в 38,3%. ИМТ в контрольной группе превышал 30кг/м<sup>2</sup> в 13,5%, 25,00-29,99 кг/м<sup>2</sup> – 19,8% и соответствовал норме в 66,7%.

**Таблица 4. Средний уровень соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 в зависимости от индекса массы тела.**

Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1	Индекс массы тела кг/м <sup>2</sup>		
	нормальный ИМТ 18,50-24,99	повышенный ИМТ 25,00-29,99	ожирение ИМТ>30,00
<b>Рак эндометрия N=60</b>	0,94 $\pm$ 0,21	1,08 $\pm$ 0,25	1,36 $\pm$ 0,23
<b>Контрольная группа N=30</b>	2,12 $\pm$ 0,39	2,01 $\pm$ 0,29	1,99 $\pm$ 0,31

Примечание. Значимость различий: для больных с норм. ИМТ  $P < 0.05$ , для больных с повышенным ИМТ -  $P < 0.01$ , для больных с ожирением –  $P < 0.05$ .

У больных прослеживается тенденция увеличения значения соотношения метаболитов по мере нарастания индекса массы тела. В группе контроля соотношение этих двух метаболитов при различных ИМТ практически не меняется. Однако, разница статистически недостоверна, поэтому говорить о каком-либо качественном различии не представляется возможным.

Таким образом, при раке эндометрия участие «агрессивных» метаболитов в формировании баланса гормонов представляется более значительным у пациенток без ожирения. Эти данные могут дополнить и расширить понимание механизмов возникновения опухоли при так называемом «гормоннезависимом» РЭ.

Мы проанализировали также уровни метаболитов эстрогенов при различных дифференцировках опухолей эндометрия. Практически у всех пациенток морфологический диагноз соответствовал аденокарциноме эндометрия различной степени дифференцировки. В 2 наблюдениях

морфологическая структура была представлена железисто-плоскоклеточным раком, в 1 – мезонефроидным раком и в 1 – светлоклеточным мезонефроидным раком. Эти 4 наблюдения вошли в группу низкой степени дифференцировки. Полученные данные представлены в таблице 5.

**Таблица 5. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 в зависимости от дифференцировки опухоли эндометрия.**

Дифференцировка опухоли	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1
	2-OHE1	16 $\alpha$ -OHE1	
<b>Высокая N= 30</b>	6,31 $\pm$ 0,15	6,58 $\pm$ 0,21	1,10 $\pm$ 0,19
<b>Умеренная N=20</b>	7,10 $\pm$ 0,25	6,15 $\pm$ 0,22	1,23 $\pm$ 0,20
<b>Низкая N=10</b>	8,36 $\pm$ 0,29	7,9 $\pm$ 0,28	0,98 $\pm$ 0,16
<b>Всего N=60</b>	6,82 $\pm$ 0,24	6,66 $\pm$ 0,25	1,13 $\pm$ 0,18

Наиболее низкий средний показатель соотношения метаболитов (0,98) был зарегистрирован в подгруппе больных, имевших низкодифференцированные опухоли эндометрия. Этот показатель еще более негативно контрастирует с показателем соотношения 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 в контрольной группе, который составил 2,32, демонстрируя соответствие неблагоприятных биохимических и клинических тенденций.

Представляется интересным выяснение динамики уровня метаболитов эстрогенов в зависимости от длительности постменопаузы. Эти данные представлены в таблице 6.

**Таблица 6. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2OHE1/16 $\alpha$ -OHE1 в зависимости от длительности постменопаузы при раке эндометрия.**

Длительность постменопаузы	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-OHE1/16 $\alpha$ -OHE1
	2-OHE1	16 $\alpha$ -OHE1	
<b>До 5 лет N=21</b>	4,67 $\pm$ 0,72	*4,44 $\pm$ 0,53	1,19 $\pm$ 0,21
<b>5-10 лет N=13</b>	7,26 $\pm$ 1,1	7,92 $\pm$ 1,1	1,06 $\pm$ 0,17
<b>Более 10 лет N=26</b>	8,20 $\pm$ 0,92	*8,46 $\pm$ 1,2	1,07 $\pm$ 0,16
<b>Всего N=60</b>	6,82 $\pm$ 0,76	6,66 $\pm$ 0,	1,13 $\pm$ 0,18

Примечание. \* $P < 0,05$  между группами до 5 лет и более 10 лет постменопаузы

Как видно из таблицы, по мере увеличения длительности постменопаузы увеличивается уровень синтеза метаболита 16 $\alpha$ -ОНЕ1. При менопаузе более 10 лет произошло увеличение на 47,5% среднего уровня 16 $\alpha$ -ОНЕ1. Смещение соотношения метаболитов в неблагоприятном направлении явно прослеживается только при сравнении этого показателя у пациенток с менопаузой до 5 лет и более пожилыми женщинами. При менопаузе более 5 лет 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 на 11% ниже, чем при менопаузе до 5 лет.

Таким образом, проведенное исследование позволяет более четко определить позицию в отношении патогенеза рака эндометрия.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### **Рак яичников.**

Злокачественные эпителиальные опухоли яичников представляют собой достаточно неоднородную группу новообразований, сложную для интерперетации при выяснении путей этиопатогенеза. Наше исследование направлено на исследование баланса метаболитов эстрогенов при РЯ. Проанализированы результаты измерения уровня метаболитов эстрогенов у 67 больных ЗЭОЯ и 30 пациенток контрольной группы.

**Таблица 7. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 при злокачественных эпителиальных опухолях яичников**

Группы пациенток	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1
	2-ОНЕ1	16 $\alpha$ -ОНЕ1	
<b>Рак яичников N=67</b>	8,25 $\pm$ 0,79	8,69 $\pm$ 1,3	1,04 $\pm$ 0,20
<b>Контрольная группа N=30</b>	9,31 $\pm$ 0,79	4,43 $\pm$ 1,3	2,32 $\pm$ 0,5

Примечание. Значимость различий: для 2-ОНЕ1  $P < 0.01$ , для 16 $\alpha$ -ОНЕ1  $P < 0.01$ , для 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1  $P < 0.05$ .

Как видно из приведенных данных, средний уровень метаболита 2-ОН в группе больных РЯ (8,25нг/мл) на 11,4% ниже, чем в контрольной группе (9,31нг/мл). В то же время, средний уровень метаболита 16 $\alpha$ -ОН оказался выше, чем в контрольной группе (8,69нг/мл и 4,43нг/мл соответственно) на 49,03%, то есть, был выше практически в 2 раза. Соотношение метаболитов в группах так же демонстрировало существенные, статистически достоверные различия. При РЯ

величина 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 находилась на уровне 1,04 в то время, как в контрольной группе это показатель был 2,32. Снижение величины 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 при РЯ составило 55,2% по сравнению с пациентками контрольной группы.

Мы провели анализ соотношения метаболитов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в зависимости от индекса массы тела. ИМТ в группе больных РЯ был более чем 30 кг/м<sup>2</sup> в 31,3%, 25,00-29,99 кг/м<sup>2</sup> – 50,7% и в норме – 18,0%. Полученные данные приведены в таблице 8.

**Таблица 8. Средний уровень соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в зависимости от индекса массы тела при раке яичников**

Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1	Индекс массы тела кг/м <sup>2</sup>		
	нормальный ИМТ 18,50-24,99	повышенный ИМТ 25,00-29,99	ожирение (ИМТ >30,00)
Рак яичников N=67	1,20±0,19	0,88±0,31	1,11±0,19
Контрольная группа N=30	2,12±0,39	2,01±0,29	1,99±0,31

Примечание. Для всех групп с разным индексом массы тела различия между больными и контролем  $P < 0.01$ .

В контрольной группе наблюдается некоторая вполне объяснимая тенденция к снижению соотношения метаболитов при увеличении индекса массы тела. При РЯ наиболее низкое (более чем в 2 раза меньше, чем в контрольной группе) соотношение выявлено при повышенном ИМТ (25,00-29,99). И ожирение, и нормальный ИМТ представлены хотя и значительно более низкими, чем в контрольной группе, но не столь различными показателями. Возможно, объяснение этому факту кроется в длительном малосимптомном течении опухолей яичников (70% выявляется при 3-4 стадиях заболевания), сопровождающемся снижением аппетита, потерей веса. Таким образом, на момент установки диагноза многие больные весят меньше, чем до болезни.

**Таблица 9. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в зависимости от длительности постменопаузы при раке яичников.**

Длительность постменопаузы	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1
	2-ОНЕ1	16α-ОНЕ1	
До 5 лет N=28	7,62±0,90	*10,08±0,87	0,85±0,15
5-10 лет N=21	9,54±1,19	9,95±1,41	1,01±0,17

<b>Более 10 лет N=18</b>	7,68±0,87	7,72±1,05	1,10±0,20
<b>Всего N=67</b>	8,25±0,96	8,69±0,21	1,04±0,17

Примечание. Различия значимы для следующих попарных сравнений: 7.62 vs 9.54  $P < 0.01$ ; 9.54 vs 7.68  $P < 0.01$ ; 10.08 vs 7.72  $P < 0.01$ ; 9.95 vs 7.72  $P < 0.01$

Длительность постменопаузы не имела существенного значения при РЯ. Более неблагоприятное соотношение метаболитов эстрогенов имело место в первые пять лет постменопаузы. Если вспомнить данные по раку эндометрия (при менопаузе более 10 лет произошло увеличение на 47,5% среднего уровня 16 $\alpha$ -ОН), то в данной ситуации наблюдается совершенно иная картина. Рост заболеваемости с возрастом при раке яичников и при раке эндометрия также отличается (менопаузальный «пик» при РЭ и более плавное при РЯ увеличение заболеваемости до 65 лет с некоторым ускорением в первые 5 лет постменопаузы). Объяснения этому если и закономерны, то трудно объяснимы ввиду разнородности РЯ.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### **Заключение.**

Метаболизм эстрогенов весьма сложный и тонкий процесс, который является клинически значимым для возникновения и развития злокачественных неоплазий женских половых органов. Для того чтобы расширить наше понимание этого процесса, необходимо точно представлять, какие звенья этой метаболической цепи нарушены, что позволит нам целенаправленно и эффективно восстановить нарушенный баланс гормонов, предотвратить или нивелировать неблагоприятное воздействие, выделить группы риска для более активного наблюдения. При неблагоприятном коэффициенте соотношения метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1, с преобладанием «агрессивного» компонента, свидетельствующем о возможной промоции неопластических процессов, следует проводить регулярный жесткий мониторинг органов-мишеней с использованием современных методов ранней диагностики. Наряду с этим, целесообразно усилить меры патогенетической профилактики, что позволит добиться более значительного прогресса в предотвращении и лечении рака женских половых органов.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

### **Список литературы:**

1. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л.* Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов.// Москва: Молодая гвардия. 2009.171с.
2. *Берштейн Л.М.* Внегонадная продукция эстрогенов.// Санкт-Петербург: Наука. 1998.172с.
3. *Берштейн Л.М.* Гормональный канцерогенез.// Санкт-Петербург: Наука, 2000. 199с.

4. *В.И.Чиссов, В.В.Старинский, Г.В.Петрова* Состояние онкологической помощи в России в 2007г.// Москва: ФГУ МНИОИ им. П.А.Герцена, 2008. 184с.
5. *Гуменюк Г.А., Л.А. Самородинов, Е.В. Цырлина* Гормональный статус больных с гиперпластическими изменениями эндометрия и критерий выбора метода гормональной терапии дисфункциональных маточных кровотечений // Вопросы онкологии. 1999. № 2 Т.45. С. 147-152.
6. *Давыдов М.И., Аксель Е.М.* Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2006 году // Вестник российского онкологического научного центра РАМН. 2008. №2. Т.19., 154с.
7. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность) // Под ред. *В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой.* Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена. 2008. 248с.
8. *Басова И.О.* Значимость инфекционного фактора и метаболитов эстрогенов (16 $\alpha$ -ОН/2-ОН) в патогенезе рака эндометрия в постменопаузе: Дисс. канд. мед. наук 14.00.01,14.00.14 – онкология // РНЦПР. Москва. 2008. 103с.
9. *Мухтаруллина С.В.* Вирусная и бактериальная инфекция при злокачественных эпителиальных опухолях яичников, Дисс. канд. мед. наук: 14.00.14.// РНЦПР. Москва. 2005.101с.
10. *Слонов А.В.* Роль вирусной инфекции и метаболитов эстрогенов в этиопатогенезе рака молочной железы, Дисс. канд. мед. наук 14.01.12 / РНЦПР. Москва. 2011. 122с.
11. *Е.А. Самсонова, Н.А. Максимова, А.Ф. Урманчеева, К.М.* Экспрессия рецепторов эстрогенов, прогестерона и онкобелка HER2 как показателя клинического течения и исхода эндометриальной аденокарциномы тела матки (иммуногистохимическое исследование). //Вопросы онкологии, 2004. №2. Т.50. С.196-201.
12. *Серов В.Н.* Климактерический период: нормальное состояние или патология? / Российский медицинский журнал. 2002. №18. Т.10. С. 791–794.
13. *Шестаков М.В.* Дисфункция эндотелия — причина или следствие метаболического синдрома? // Русский медицинский журнал. 2001. № 2. Т. 9. С. 56-62
14. *Bosze P.* Endometrial cancer (European Practice in Gynaecology and Obstetrics)// Elsevier Science Ltd. 2003. V. 5 P.13-27.
15. *Chen Z., Zheng W., Dunning L.M., Anderson K.G., Parrish R.S.,* Within-person variability of the ratios of urinary 2-hydroxyestrone to 16 $\alpha$ -hydroxyestrone in Caucasian women // Steroids, 1999,V. 64. P. 856-859.
16. *Falk R.T., Fears T.R., Xu X., Hoover R.N. et al.* Urinary Estrogen Metabolites and Their Ratio among Asian American Women.// Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2005. V.14. P. 221-226
17. *Fishman J., Bradlow H.I., Gallagher T.F.* Oxidative metabolism of estradiol // J. Biol. Chem. 1960. V.235. P. 3104-3107.
18. *Kabat G.C., Chang C.J., Sparano J.A. et al.* Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case-control study.// Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 1997. V.6. P. 505-509.

19. *Lord R.S., Bongiovanni B., Bralley J.A.* Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites // *Altern. Med. Rev.* 2002. V.7. P.12-29.
20. *Michnovicz J.J.* Increased estrogen 2-hydroxylation in obese women using oral indole-3-carbinol.// *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 1998.V.22. P.227-229
21. *Persson I.* The risk of endometrial and breast cancer after estrogen treatment. A review of epidemiological studies // *Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl.* 1985. V.130. P.59-66.
22. *Telang NT, Suto A, Wong GY et al.* Induction by estrogen metabolite 16 alpha-hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells // *J Natl. Cancer Inst.* 1992. V.84. P. 634-638
23. *Taioli E., Garte S.J., Trachman J., Garbers S. et al.* Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women // *J. Natl. Cancer Inst.* 1996.V. 88. P. 617.
24. *Utsunomiya H., Ito K., Suzuki T., Kitamura T.et al.* Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma / *Clin. Cancer Res.* 2004. N.17. V.10. P. 5850-5656.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

ISSN 1999-7264

© [Вестник РНЦПР Минздрава России](#)

© [Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)