



УДК 618.14-006: 612.621.311-092.4

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ПРОЛАКТИНА В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ПРОЦЕССАХ В МАТКЕ

**Е.М. ФРАНЦИЯНЦ, В.А. БАНДОВКИНА,
Т.И. МОИСЕЕНКО, Е.Ф. КОМАРОВА,
М.Л. АДАМЯН, М.И. ВЕРЕСКУНОВА**

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт*

e-mail: rnoi@list.ru

В статье изложены данные о содержании стероидных гормонов, пролактина и эстрогеновых метаболитов в перифокальной зоне при доброкачественном и злокачественном опухолевом процессе в матке. Проведено сравнение локальной насыщенности ткани, окружающей миома и рак эндометрия, а также сравнение перифокальных зон с самими опухолями. Выявлены метаболические сходства и отличия в насыщенности перифокальных зон при доброкачественной и злокачественной пролиферации.

Ключевые слова: миома матки, рак тела матки, эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, тестостерон, пролактин, гидроксиметаболиты эстрогена.

Введение. Учитывая, что матка является гормонозависимым и гормонопродуцирующим органом, любые пролиферативные процессы в ней сопровождаются изменениями гормонального фона как непосредственно в тканях, так и в периферической крови. Ткани матки являются признанными мишенями для половых гормонов, в частности, для эстрогенов, андрогенов и прогестина. В норме ткань эндометрия подвержена не только ежемесячным циклическим изменениям половых гормонов, но и возрастным. С наступлением менопаузы продукция эстрогенов яичниками резко снижается и возрастает процентная доля «нетрадиционной» продукции половых гормонов, в частности, жировой ткани. К моменту наступления менопаузы резко увеличивается количество ановуляторных циклов, что, по литературным данным, способствует усиленной пролиферации тканей [1]. Определение уровня половых гормонов в периферической крови хотя и является наиболее традиционным способом при обследовании женщин разного возраста, но не всегда освещает истинную картину насыщенности органа половыми гормонами. По многочисленным данным, опухолевые ткани обладают полным набором ферментов для самостоятельного синтеза и метаболизма, различных биологически активных веществ, в том числе и половых гормонов, что обеспечивает полную автономность существования опухоли [2]. При опухолевой интоксикации организма негативному изменению, в первую очередь, естественно, подвергаются ткани, непосредственно окружающие зону опухолевого роста [4]. Этот тканевой регион может не иметь цитологических и морфологических признаков злокачественной перестройки, но обладает определенными биохимическими признаками, присущими самой неоплазме. Считается, что изменения показателей метаболизма в этом регионе происходят значительно быстрее и интенсивнее, чем в отдаленных от опухоли частях организма. Более того, «опухолевое поле» как своеобразное предопухолевое состояние с несомненными биохимическими признаками неопластического процесса, предлагается именовать онкогенным, вызывающим опухоли [3]. Можно предположить, что чем сильнее сходство перифокальной зоны и опухоли, тем хуже прогноз заболевания.

Цель. Все вышеизложенное указывает на актуальность исследования метаболизма ткани, непосредственно окружающей неоплазму. Расшифровка интимных механизмов взаимоотношений между растущей опухолью и ее перифокальной зоной позволит изменить принцип стратегии борьбы со злокачественными новообразованиями, которая должна быть направлена, в том числе и на нормализацию тканевого гомеостаза. Поэтому целью данного исследования явилось определение насыщенности перифокальной зоны рака тела матки и перифокальной зоны миоматозных узлов половыми гормонами: эстрадиолом, эстриолом, эстроном, прогестероном, пролактином и 2-ОН и 16-ОН метаболитами эстрогена, а также сопоставление этих показателей с интактной тканью матки и опухолями (доброкачественными и злокачественными).

Материалы и методы исследования: были обследованы 25 женщин, больных раком эндометрия I-II стадии, гистоструктура – эндометриоидная аденокарцинома высокой и умеренной степени дифференцировки, и 27 больных с миомой матки. Все пациентки находились в менопаузе, средний возраст составил $55,5 \pm 3,6$ лет. Исследование половых гормонов, пролактина и метаболитов эстрогенов проводили в перифокальной зоне опухолевой ткани, самой опухоли и в условно интактной ткани – взятой из отдаленного не пораженного участка матки. Определение уровня эстрадиола, эстриола, эстрогена, пролактина, прогестерона и тестостерона проводили методом ИФА с помощью



наборов группы компаний «Биохиммак». Содержание метаболитов эстрогенов – 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHE1) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ESTRAMET 2/16 ELISA. Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ STATISTICA. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t-Стьюдента.

Результаты исследования. В ходе исследования перифокальной зоны аденокарциномы матки (таблица 1) обнаружено увеличение уровня эстрона в 1,3 раза по сравнению с интактной тканью, а также возрастание суммы эстрогенов в 1,8 раза, при этом насыщенность ткани эстрадиолом и эстриолом оставалась в пределах физиологического уровня. Кроме этого было отмечено повышение в 1,2 раза концентрации пролактина и снижение в 2 раза уровня прогестерона по сравнению с интактной тканью эндометрия. Уровень тестостерона не превышал контрольных показателей. Наряду с гиперэстрогенией обнаружены изменения и в уровне метаболитов эстрогенов: так в перифокальной зоне аденокарциномы повысились в 1,4 раза уровень 2ОН метаболитов, и в 2 раза 16-гидроксиэстрон, за счет чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОН снизился в 1,5 раза.

Перифокальная зона миомы матки обладала несколько иным гормональным статусом. Изменения по сравнению с интактной тканью были отмечены только в отношении насыщенности эстриолом, который был снижен в 1,3 раза и пролактина – повышен в 1,3 раза. Остальные изученные параметры не отличались от контрольных значений.

Таблица 1

Уровень половых гормонов в перифокальной зоне, интактной и опухолевой ткани матки при раке и миоме

Показатели	Интактная ткань	Рак тела матки		Миома матки	
		перифокальная зона	опухоль	перифокальная зона	опухоль
Эстрадиол (пМ/г ткани)	6,2 $\pm$ 0,34	6,95 $\pm$ 0,3	7,5 $\pm$ 0,41	6,0 $\pm$ 0,6	6,2 $\pm$ 0,1
Эстриол (пМ/г ткани)	131,3 $\pm$ 8,2	135,9 $\pm$ 4,93	166,8 $\pm$ 9,11	101,7 $\pm$ 11,41,2,3	138 $\pm$ 9,1
Эстрон (пМ/г ткани)	978,6 $\pm$ 19,5	1288,2 $\pm$ 101,51,3	626,9 $\pm$ 54,11	940,5 $\pm$ 862,3	1437,7 $\pm$ 109,21
E1+E2+E3	1106 $\pm$ 71,6	1431 $\pm$ 96,41,3	801,2 $\pm$ 60,41	1048,2 $\pm$ 96,22,3	1581,9 $\pm$ 130,81
Пролактин (нг/г ткани)	296,4 $\pm$ 13,7	355,7 $\pm$ 7,91,3	444 $\pm$ 16,71	384,7 $\pm$ 32,51	426 $\pm$ 21,31
Прогестерон (нг/г ткани)	77,2 $\pm$ 6,2	38,8 $\pm$ 2,71	39,8 $\pm$ 3,41	73,3 $\pm$ 12,22	67,3 $\pm$ 5,4
Тестостерон (пмоль/г ткани)	165,4 $\pm$ 13,7	173,2 $\pm$ 16,8	160,3 $\pm$ 12,4	147,9 $\pm$ 12,5	148,2 $\pm$ 12,1
2OHE1 (нг/г ткани)	0,68 $\pm$ 0,08	0,92 $\pm$ 0,071	0,97 $\pm$ 0,041	0,72 $\pm$ 0,06	0,67 $\pm$ 0,07
16OHE1 (нг/г ткани)	0,66 $\pm$ 0,01	1,34 $\pm$ 0,091,2	1,8 $\pm$ 0,091	0,71 $\pm$ 0,052,3	0,9 $\pm$ 0,041
2ОН/16OHE1	1,01 $\pm$ 0,09	0,68 $\pm$ 0,051,3	0,54 $\pm$ 0,021	1,02 $\pm$ 0,12,3	0,74 $\pm$ 0,021

Примечание: 1 – достоверное отличие от интактной ткани; 2 – достоверное отличие от перифокальной зоны при раке; 3 – достоверное отличие от соответствующей опухоли.

Сравнение перифокальных зон при злокачественном и доброкачественном процессах показало, что ткань непосредственно окружающая аденокарциному обладает более высокой насыщенностью эстрогенами, чем ткань окружающая миоматозный узел: эстриол повышался в 1,3 раза, эстрон – в 1,4 раза, за счет чего сумма эстрогенов при раке матки превышала показатели при миоме в 1,4 раза. Уровень пролактина, как при злокачественном, так и при доброкачественном пролиферативном процессе в матке был стабильно повышен, при этом перифокальная зона карциномы была в 1,9 раза менее насыщена прогестероном, чем перифокальная зона миомы.



Что касается метаболитов эстрогена, то перифокальная зона миоматозного узла отличалась от перифокальной зоны аденокарциномы в 1,9 раз сниженным уровнем 16-гидроксистерона и в итоге в 1,5 раза выше коэффициентом соотношения 2ОН/16ОН.

Представляло интерес сравнить перифокальную зону и саму опухоль, для того чтобы оценить степень изменения метаболизма при данной патологии в органе в целом. При злокачественном процессе в матке перифокальная зона аденокарциномы обладала более высокой насыщенностью эстроном – в 2 раза и в 1,2 раза меньшей – эстриолом чем опухолевая ткань. Сумма исследованных эстрогенов была выше в 1,8 раз именно в перифокальной зоне. Насыщенность пролактином напротив, была в 1,3 раза повышена в злокачественной опухоли. По уровню прогестерона и тестостерона аденокарцинома и окружающая ее ткань не отличались друг от друга – тестостерон находился в пределах показателей в интактной ткани, а прогестерон был ниже в 1,9 раз, по сравнению с интактной тканью. В ходе исследования гидроксиметаболитов эстрогена при РТМ была выявлена общая направленность изменений в опухоли и перифокальной зоне: повышение уровня 2ОН в 1,4 раза, 16ОН – в 2,7 раза в опухоли и в 2 раза в перифокальной зоне, за счет чего произошло снижение коэффициента соотношения в 1,9 раза в опухоли и в 1,5 раз в перифокальной зоне, по сравнению с интактной тканью.

Сравнение уровня гормонов в миоматозном узле и его перифокальной зоне показало, что окружающее опухоль поле обладало меньшей эстрогеновой насыщенностью, что выражалось в 1,4 раза более низкой концентрации эстриола и в 1,5 раза ниже эстрогена, сумма эстрогенов была ниже в 1,5 раза. При этом были обнаружены отличия и в насыщенности тканей метаболитами эстрогена: перифокальная зона миоматозного узла имела нормальный статус гидроксипроизводных эстрогена, в отличие от злокачественной опухоли, в результате чего концентрация 16-гидроксистерона в перифокальной зоне была ниже в 1,3 раза, а коэффициент соотношения выше в 1,4 раза, чем в миоматозном узле. Насыщенность перифокальной зоны миомы пролактином, тестостероном и прогестероном не отличалась от таковой в доброкачественной опухоли. При этом отклонения от физиологической нормы были только в отношении пролактина – данный цитокин в ткани был выше в 1,3-1,4 раза.

Таким образом, был установлен факт отличия перифокальных зон опухолей в зависимости от доброкачественности или злокачественности пролиферативного процесса. Ткань, окружающая аденокарциному, отличалась от интактной ткани матки гиперэстрогенией на фоне прогестиновой недостаточности и гиперпролактинемии. Гиперэстрогения была обусловлена повышенным уровнем эстрогена, вследствие усиленного метаболизма которого произошло накопление в ткани его гидроксипроизводных, с превалированием «агрессивного» 16-гидроксистерона. Известно, что 16α-гидроксистерон является мощным агонистом эстрогенов. Он образуется при помощи СУР3А в печени и клетках мишенях. Его митогенность в 2 раза выше, чем у эстрадиола, так как 16α-ОНЕ1 способен ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикулума наряду со связыванием с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает их стимуляцию на протяжении дней, а не часов, при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков [6]. Под влиянием 16α-гидроксистерона происходит увеличение частоты репликации ДНК, пролиферации клеток, что приводит к трансформации нормальных клеток в раковые. Кроме того, 16α-ОНЕ1 обладает свойствами инициатора и промотора пролиферации и в отношении клеток нормальной ткани молочной железы.

В проведенном исследовании ткань аденокарциномы матки, хотя и отличалась сниженной насыщенностью эстроном, однако, накапливала его метаболиты, и в особенности 16-гидроксистерон. Гиперэстрогения в злокачественной опухоли поддерживалась за счет высокой концентрации эстрадиола и эстриола. Известно, что эстриол в норме синтезируется плацентой из де-гидроэпандростерона, поступающего из надпочечников плода, возможно, что повышенное содержание эстриола в опухолевой ткани указывает на некоторое приближение малигнизированных клеток к эмбриональным. На сегодняшний день достаточно широко распространено мнение о том, что изменение локального синтеза и метаболизма эстрогенов играет основную роль в развитии рака молочной железы и эндометрия [7]. По современной догматической схеме основную роль в патогенезе рака эндометрия играет избыточная и не встречающаяся противодействия эстрогенная стимуляция эндометрия, сочетающаяся соответственно с недостаточностью гормонов желтого тела [2]. Низкая насыщенность как злокачественной опухоли, так и ее перифокальной зоны прогестероном, выявленная в настоящем исследовании, подтверждает это. Можно утверждать, что перифокальная зона аденокарциномы матки отличаясь от злокачественной опухоли гистоструктурой, тем не менее обладает повышенным эстрогеновым потенциалом на фоне прогестиновой недостаточности, а также измененным метаболизмом эстрогена, что в сопровождении повышенного уровня пролактина отражает метаболический статус неоплазмы. В данной ситуации можно говорить о том, что качест-



венные изменения затрагивают не только область, непосредственно пораженную опухолью, но и весь орган в целом.

Анализ перифокальной зоны доброкачественного пролиферативного процесса показал физиологическую норму в гормональном статусе ткани по уровню эстрогенов (даже небольшое снижение уровня эстриола), андрогенов и прогестерона, на фоне повышенного уровня пролактина. В исследовании также не было отмечено, какое-то изменение в ходе метаболизма эстрогена. При миоме матки только изолированно в опухолевом узле была отмечена гиперэстрогения, и за счет интенсивного метаболизма эстрогена в 16-гидроксиэстрон снижение коэффициента соотношения 2ОН/16ОН. Перифокальная зона миомы матки практически не несла признаков гормонального дисбаланса присущего миоматозному узлу, за исключением повышенного уровня пролактина. Таким образом, сравнение между собой перифокальных зон злокачественного и доброкачественного опухолевых процессов выявило как общие черты, так и отличия. Общим для обеих зон явилось локальное повышение уровня пролактина. Наши результаты согласуются с данными, описанными в литературе, о повышении уровня пролактина в организме онкологических больных [5]. В настоящее время установлено, что пролактин выполняет роль гормона и цитокина, способного влиять на метаболизм клетки, усиливая ее рост и деление, а также стимулировать неоангиогенез.

Выводы. Обнаруженные различия заключались в отсутствии локальной гиперэстрогении, прогестиновой недостаточности, а также физиологически нормальном метаболизме эстрогенов в перифокальной зоне миоматозного узла, в отличие от зоны, окружающей аденокарциному. Исходя из полученных данных, можно предположить, что общими моментами как для доброкачественного, так и злокачественного процессов являются гиперэстрогения, нарушение метаболизма эстрогена и пролактинемия, однако при миоме матки этот процесс еще локален и сдерживается перифокальной зоной, в отличие от злокачественного процесса.

Литература

1. Ашрафян, Л.А. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов / Л.А. Ашрафян. – М., Димитрейд График Групп, 2009. – 176 с.
2. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2004. – 343 с.
3. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.Л. Муйжнек. – М.: Медпрактика, 2011. – С. 468.
4. Лю, Б.Н. Старение, возрастные патологии и канцерогенез (кислородно-перекисная концепция): монография / Б.Н. Лю. – Алматы: КазНТИ, 2003. – 808 с.
5. Gerbe-Medhin, M. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer / M. Gerbe-Medhin, L.G. Kindblom, H. Wenbo et. al. // Amer. J. Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 1217-1222.
6. Lord, R.S. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites / R.S. Lord, B. Bongiovanni, J.A. Bralley // Altern. Med. Rev. – 2002. – Vol. 7, № 2. – P. 112- 129.
7. Purohit, A. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer / A. Purohit, S.P. Newman, M.J. Reed // Breast Cancer Res. – 2002. – Vol. 4, № 2. – P. 65 – 69.

LEVEL OF SEX HORMONES AND PROLACTIN IN PERIFOCAL TISSUE AT MALIGNANT AND BENIGN PROCESSES IN UTERUS

**E.M. FRANTZIYANTZ, V.A. BANDOVKINA,
T.I. MOISEENKO, E.F. KOMAROVA,
M.I. VERESKUNOVA, M.L. ADAMYAN**

Rostov Research Oncological Institute

e-mail:rmioi@list.ru

The paper deals with concentration of steroid hormones, prolactin and estrogen metabolites in perifocal zone at benign and malignant processes in uterus. Comparison of local saturation of tissue surrounding myoma and endometrial cancer, as well as comparison of perifocal zones with tumours themselves has been made. Metabolic similarities and distinctions in saturation of perifocal zones at benign and malignant proliferation have been revealed.

Key words: uterine myoma, cancer of uterus, estradiol, estriol, progesterone, testosterone, prolactin, estron hydroxymetabolites.