

УДК: 612.111.1:615.7:615.849:611.663-006.6

ПОТЕРЯ ГОРМОНАЛЬНОЙ СПЕЦИФИЧНОСТИ ТКАНИ ЯИЧНИКОВ КАК ФАКТОР МЕСТНОЙ ГИПЕРЭСТРОГЕНИЗАЦИИ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩЕЙ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ РОСТ

© 2007 г. Академик РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко^{1,2},
Е.М. Франциянц², Г.К. Максимов¹, В.А. Бандовкина², Н.В. Громченко²,
О.Е. Кравцова²

В ткани яичников у больных односторонним и двусторонним раком яичников определяли содержание и соотношение эстрадиола, прогестерона и тестостерона с учетом фазы менструального цикла. Установлено, что рост злокачественных опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста происходит на фоне дисбаланса в соотношении эстрогенов и прогестина, а также эстрогенов и андрогенов. В результате изменения соотношения этих гормонов в сторону преобладания эстрадиола формируется локальная гиперэстрогенизация, которая и является основным патогенетическим фактором злокачественного процесса в органах репродуктивной системы.

Исследования уровня половых гормонов в крови пациенток со злокачественными опухолями репродуктивной системы, в частности пораженными яичниками, не редки [1, 2]. Однако далеко не всегда концентрация гормонов в крови отражает истинную картину гормонального гомеостаза организма. Связано это может быть как с циркадианностью синтеза и экскреции гормонов, которая нередко у онкологических больных нарушена, так и с большой ролью локального синтеза биологически активных веществ опухолевой и окружающей ее ткани. Известно, что сами опухоли способны эктопически секретировать практически любые биологически активные вещества как пептидной, так и стероидной природы, которые вырабатываются нормальными эндокринными клетками [3].

Исследования содержания половых гормонов непосредственно в малигнизированной ткани проводятся крайне редко и касаются определения уровня эстрадиола в эндометрии. Показано увеличение содержания гормона именно в опухолевой ткани у женщин вне зависимости от репродуктивной функции [4].

С учетом изложенного выше представляет интерес исследовать содержание и соотношение половых гормонов в интактной и опухолевой ткани яичников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы женщины репродуктивного возраста (41 чел.) с учетом фазы менструального цикла: 18 пациенток, прооперированных по поводу двустороннего рака яичников ($T_{3-4}N_{1-2}M_0$), и 12 больных с односторонним раком яичников ($T_{1-2}N_0M_0$), гистологический вариант опухоли – цистаденокарцинома низкой и средней степени дифференцировки. Средний возраст больных составил $42 \pm 2,15$ года.

В качестве условно здоровой (интактной) ткани яичников исследовались визуально не измененные яичники, удаленные при операции по поводу миомы матки у 11 женщин соответствующего репродуктивного возраста. Концентрацию гормонов в ткани определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы “Иммунотех” (Чехия). Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы “Statistica 6,0”, оценка достоверности произведена с использованием *t*-критерия Стьюдента.

¹ Южный научный центр Российской академии наук, Ростов-на-Дону.

² Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Ростов-на-Дону.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Было установлено, что ткани двух условно интактных яичников, полученных от женщин, прооперированных по поводу миомы матки, содержали разное количество половых гормонов. В первую фазу менструального цикла различия были отмечены только по содержанию эстрадиола (E_2): уровень этого гормона в одном из яичников оказался в 7 раз выше, чем во втором. В лютеиновую фазу менструального цикла были отмечены различия не только в содержании эстрадиола, но и прогестерона (P_4) и тестостерона (T). В одном из яичников концентрация эстрадиола, прогестерона и тестостерона оказалась выше в 6,8 раза, 5,2 раза и 5,2 раза соответственно по сравнению с контралатеральным яичником.

Очевидно, это соответствовало тому, какой яичник являлся доминантным (овуляторным), а какой пассивным, "отдыхающим". Известно, что все структуры яичников: фолликулы, желтые и атрезивные тела, кровеносные сосуды и соединительно-тканые тяжи – являются источниками гормонов [5]. Клинические наблюдения показали, что при сравнении содержания стероидных гормонов в венозной крови и крови, оттекающей от яичника у молодых женщин, более высокий уровень половых гормонов был в крови из яичниковой вены. При этом наблюдали различия в концентрации стероидов в крови, взятой из вен разных яичников, во вторую половину фолликулиновой и лютеиновую фазы: уровень половых гормонов был выше в крови, взятой из вены яичника, содержащего доминирующий фолликул или желтое тело [6]. Эти факты позволили авторам сделать вывод о том, что доминирующий преовуляторный фолликул и желтое тело секретируют эстрогены, андрогены и прогестины в гораздо большем количестве, нежели в контралатеральном яичнике. Результаты наших исследований содержания половых гормонов в ткани условно интактных яичников подтвердили эти данные (табл. 1).

Группа больных с односторонним поражением яичников была обследована только во вторую фазу менструального цикла. Оказалось, что у этих женщин опухолевый и не пораженный яичник продуцировали разное количество тканевого эстрогена: опухолевый в 2 раза больше, чем контралатеральный. Однако и тот и другой по содержанию эстрадиола занимали некоторое промежуточное положение, не соответствуя ни доминантному, ни пассивному интактным яичникам: ниже в 2,4 и 3,9 раза, чем в доминантном, и выше в 3,2 и 1,7 раза, чем в пассивном соответственно.

Известно, что эстрогены в значительной части случаев способствуют поддержанию пролиферации. Их локальный синтез в опухолевой ткани снижает зависимость опухоли от гормонального окружения, формируя один из механизмов поддержания автономности опухоли [7].

Концентрация прогестерона в опухолевой ткани при одностороннем опухолевом поражении оказалась ниже, чем в интактных яичниках: в 2,3 раза, чем в неовуляторном, и почти в 12 раз, чем в доминантном. Непораженный яичник по содержанию прогестерона не отличался от пассивного интактного яичника (табл. 1).

Промежуточное положение занимала опухолевая ткань по уровню локального синтеза тестостерона: пораженный яичник содержал в 2 раза больше гормона, чем пассивный интактный, и в 2,6 раза меньше, чем овуляторный яичник. Контралатеральный, не пораженный опухолевым процессом орган по уровню тестостерона соответствовал неизменному пассивному яичнику.

Считается, что злокачественные опухоли женской репродуктивной системы протекают на фоне гиперэстрогенизации [8]. Однако в нашем исследовании анализ содержания отдельных стероидных гормонов не подтверждал полностью этого положения. Уровень содержания половых гормонов в ткани злокачественной опухоли при одностороннем поражении не соответствовал уровню их содержания ни в ткани доминантного, ни в ткани пассивного интактных яичников. Поэтому представляло интерес проанализировать коэффициенты соотношения эстрогенов к прогестинам и андрогенам, чтобы выявить наличие или отсутствие локального гормонального дисбаланса. Было обнаружено, что в опухолевой ткани коэффициент E_2/P_4 оказался выше, чем в условно интактных яичниках, более чем в 5,5 раза (табл. 2). То есть соотношение эстрогена к прогестерону во вторую фазу цикла у этих пациенток выявило местную не абсолютную, но относительную гиперэстрогенизацию. Вместе с тем, в непораженном контралатеральном органе соотношение эстрадиола к прогестерону соответствовало нормативным величинам.

Коэффициенты соотношения эстрадиола к тестостерону в опухолевом и контралатеральном яичнике при одностороннем злокачественном поражении были одинаковы и соответствовали показателям доминантного интактного яичника (табл. 2). Однако обращает на себя внимание то обстоятельство, что по уровню абсолютного содержания эстрадиола и тестостерона

Таблица 1. Содержание половых гормонов в ткани интактных и пораженных опухолью яичников

Ткань яичника	P ₄ нг/мг белка	T нг/мг белка	E ₂ пг/мг белка
Интактные яичники			
Доминантный яичник (1-я фаза)	0,28±0,03	0,42±0,08	155,2±26,4
Неовуляторный яичник (1-я фаза)	0,27±0,02	0,40±0,05	21,7±5,6
Доминантный яичник (2-я фаза)	6,8±1,06	1,92±0,18	259±27,3
Неовуляторный яичник (2-я фаза)	1,31±0,25	0,37±0,05	37,9±10,4
Односторонний рак яичников			
Пораженный опухолью яичник (2-я фаза)	0,57±0,03 ^{1,2,3}	0,75±0,04 ^{1,2}	121,5±9,8 ^{1,2,3}
Контралатеральный непораженный опухолью яичник (2-я фаза)	1,74±0,14 ^{1,3}	0,41±0,03 ^{1,3}	66,8±4,9 ^{1,2,3}
Двусторонний рак яичников			
Опухолевый яичник (1-я фаза)	0,72±0,07 ¹	0,4±0,05	46,4±4,42 ^{1,2}
Опухолевый яичник (2-я фаза)	0,19±0,04 ^{1,2}	0,96±0,31 ^{1,2}	38,65±6,23 ¹

Примечание. Здесь и в табл. 2.

¹ Отличие от неизмененного доминантного яичника ($p < 0,05-0,001$).

² Отличие от неизмененного пассивного яичника ($p < 0,05-0,001$).

³ Сравнение одностороннего и двустороннего рака яичников ($p < 0,05-0,001$).

Таблица 2. Коэффициенты соотношения стероидных гормонов в ткани яичников

Ткань яичника	E ₂ /P ₄	E ₂ /T	E ₂ /T + P ₄
Интактные яичники			
Доминантный яичник (1-я фаза)	554,3±26,5	369,5±20,3	221,9±15,1
Неовуляторный яичник (1-я фаза)	80,6±7,3	54,3±4,9	33,9±2,9
Доминантный яичник (2-я фаза)	38,1±3,1	134,9±9,4	29,7±1,5
Неовуляторный яичник (2-я фаза)	28,93±2,3	102,4±8,1	22,6±1,8
Односторонний рак яичников			
Пораженный опухолью яичник (2-я фаза)	213,2±19,1 ^{1,2}	162,0±13,5 ^{2,3}	92,1±7,3 ^{1,2,3}
Контралатеральный непораженный опухолью яичник (2-я фаза)	38,4±13,5 ^{1,2,3}	162,9±12,1 ^{2,3}	31,1±2,9
Двусторонний рак яичников			
Опухолевый яичник (1-я фаза)	64,5±6,3 ¹	116±10,1 ^{1,2}	48,8±4,3 ¹
Опухолевый яичник (2-я фаза)	203,4±16,4 ^{1,2}	40,3±4,0 ^{1,2}	33,61±3,1 ¹

эти яичники не соответствовали ткани доминантного овуляторного яичника. Этот факт свидетельствует о том, что именно дисбаланс в содержании эстрогенов и андрогенов создает состояние гиперэстрогенизации как в малигнизи-

рованной ткани, так и в гистологически неизмененной.

Коэффициент соотношения эстрадиола к сумме тестостерона и прогестерона был повышен в опухолевом яичнике более чем в 3 раза по

сравнению с интактным. В контралатеральном органе он соответствовал уровню интактных яичников.

При исследовании содержания половых гормонов в злокачественной опухоли, поражающей оба яичника, отмечено, что фазы менструального цикла теряют свою гормональную специфичность (табл. 1). Так, в 1-ю фазу опухолевая ткань продуцировала в 2,6 раза большее количество прогестерона по отношению к ткани условно интактных яичников. Концентрация тестостерона в злокачественной ткани не отличалась от содержания в условно интактном яичнике, а уровень эстрадиола занимал промежуточное положение между "доминантным" и "отдыхающим" яичником: в 3,3 раза ниже, чем в первом, и в 2 раза больше, чем во втором соответственно.

Во вторую фазу цикла в малигнизированной ткани яичников в группе женщин с двусторонним раком уровень прогестерона снижался в 3,8 раза по сравнению с опухолевой тканью в первую фазу, в 6,9 раза – по отношению к "отдыхающему" и более чем в 35 раз – по сравнению с доминантным яичником. Концентрация эстрадиола в опухолевой ткани двух гонад при распространенном раке яичников соответствовала уровню интактного неовуляторного яичника и была в 6,7 раза ниже, чем в интактном доминантном. А уровень тестостерона занимал промежуточное положение: в 2,6 раза выше, чем в "пассивном", и в 2 раза ниже, чем в доминантном.

Рассматривая коэффициенты соотношения E_2/P_4 , мы отметили, что в 1-ю фазу цикла этот показатель соответствовал значениям в "отдыхающем" визуально неизменном яичнике (табл. 2). Однако коэффициент соотношения E_2/G указывал на дисбаланс половых гормонов в сторону гиперэстрогенизации ткани – в 2,2 раза выше, чем в условно интактной ткани "пассивного" яичника. Во 2-ю фазу цикла в опухолевой ткани произошло увеличение соотношения эстрадиола и прогестерона в 5,3 раза по отношению как к "пассивному", так и к "доминантному" яичнику. Однако соотношение эстрадиола к тестостерону, наоборот, оказалось сниженным в 3,3 раза по сравнению с тканью "доминантного" и в 2,5 раза – по сравнению с тканью "пассивного" яичника.

Несмотря на самостоятельное, по мнению ряда исследователей, значение повышения гонадных андрогенов, в первую очередь тестостерона, как факторов онкологического риска, не следует сбрасывать со счетов важность совместного воздействия на ткань-мишень андрогенов и эс-

рогенов. Данные такого рода представлены, в частности, в отношении возможного механизма развития рака молочной железы и рака яичников [8].

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что у обследованных больных как распространенным раком яичников, так и при начальных стадиях заболевания менструальная функция была сохранена. Тем не менее, судя по уровню синтезируемых тканевых половых гормонов, ни один яичник не выполнял свою физиологическую функцию. Именно изучение коэффициентов соотношения эстрогенов и андрогенов в ткани дало возможность отметить, что так называемый визуально неизменный яичник нес в себе признаки опухолевого метаболизма.

При двустороннем раке яичников наблюдалось изменение фаз менструального цикла: в первую фазу менструального цикла опухолевый яичник содержал большее количество прогестерона, чем во вторую, а уровень эстрадиола в ткани не соответствовал ни "работающей", ни "пассивной" гонаде, а занимал некоторое промежуточное положение. Создавалось впечатление о некоторой неконтролируемой автономности синтеза гормонов опухолевой тканью, направленной на поддержание злокачественной пролиферации, а не на выполнение физиологических функций. Кроме того, результаты проведенного исследования позволили заключить, что рост злокачественных опухолей яичников у женщин репродуктивного возраста происходит на фоне дисбаланса в соотношении эстрогенов и прогестина, а также эстрогенов и андрогенов. В результате изменения соотношения этих гормонов в сторону эстрадиола формируется локальная гиперэстрогенизация, которая и является основным патогенетическим фактором злокачественного процесса в органах репродуктивной системы. А динамика содержания половых гормонов при различной распространенности злокачественного поражения отражает стадии овариального канцерогенеза и опухолевого роста.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Олейникова Т.Ю.* Некоторые аспекты опухолевой трансформации яичников, сохраненных после удаления матки: Автореф. ... канд. мед. наук. Ростов н/Д, 2006. 25 с.
2. *Сидоренко Ю.С., Шурьгина Э.А., Тютинова А.М.* Состояние гормонального баланса у больных злокачественными опухолями яичников. Ростов н/Д, 1998. 191 с.

3. Юдин Л., Вайтунявичи С. Репродуктивная эндокринология. Эктопические гормональные синдромы. Т. 2. М.: Медицина, 1998. С. 208-225.
4. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б., Васильев Д.А. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49. № 1. С. 55-59.
5. Чернышова М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб., 1995. 292 с.
6. Гриф Т., Росс, Джеймс Р., Шрейнбер. Репродуктивная эндокринология. Гл. 4. Яичники. М.: Медицина, 1998. С. 160-193.
7. Берштейн Л.М., Барчук А.С., Герцифельд Э.Д. и др. Ароматаза и ее ингибиторы при различных онкологических заболеваниях помимо рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53. № 1. С. 7-13.
8. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. СПб: Наука, 2004. 340 с.

LOSS OF HORMONAL SPECIFICITY OF OVARIAN TISSUE AS THE FACTOR OF LOCAL HYPERESTROGENIZATION CAUSING MALIGNANT GROWTH

Academician of RAS and RAMS Yu.S. Sidorenko,
E.M. Frantziyantz, G.K. Maksimov, V.A. Bandovkina,
N.V. Gromchenko, O.E. Kravtsova

Concentration and ratio of estradiol, progesterone and testosterone have been studied in ovarian tissue of patients with unilateral and bilateral ovarian cancer taking into account the phase of menstrual cycle. It has been determined that the growth of malignant ovarian tumours in women of reproductive age takes place against the background of disbalance in ratio between estrogens and progestins, as well as between estrogens and androgens. As a result of change in ratio of these hormones towards estradiol prevalence local hyperestrogenization is formed that is the main pathogenetic factor of malignant growth in organs of reproductive system.

REFERENCES

1. Oleynikova T.Yu. 2006. *Nekotorye aspekty opukholevoy transformatsii yaichnikov, sokhranennykh posle udaleniya matki: Avtoref. ... kand. med. nauk.* [Some aspects of malignant transformation of the ovaries which were retained after the removal of the uterus. PhD Thesis Abstract]. Rostov-on-Don: 25 p. (In Russian).
2. Sidorenko Yu.S., Shurygina E.A., Tyutyunova A.M. 1998. *Sostoyanie gormonal'nogo balansa u bol'nykh zlokachestvennymi opukholyami yaichnikov.* [Status of hormonal balance in patients with malignant ovarian tumors]. Rostov-on-Don: 191 p. (In Russian).
3. Yudit L., Vaytunayti S. 1998. *Reproduktivnaya endokrinologiya. Ektopicheskie gormonal'nye sindromy.* [Reproductive Endocrinology. Ectopic hormonal syndromes]. Vol. 2. Moscow, Meditsina: 208–225. (In Russian).
4. Bershteyn L.M., Chernobrovkina A.E., Gamayunova V.B., Vasil'ev D.A. 2003. [The activity of aromatase, estrogen content of the tissue and features of the course of uterine body cancer]. *Voprosy onkologii*. 49(1): 55–59. (In Russian).
5. Chernysheva M.P. 1995. *Gormony zhivotnykh. Vvedenie v fiziologicheskuyu endokrinologiyu.* [Hormones animals. Introduction to the physiological endocrinology]. St. Petersburg: 292 p. (In Russian).
6. Ross Grif T., Shreynber Dzheyms R. 1998. [Ovaries (Chapter 4)]. In: *Reproduktivnaya endokrinologiya.* [Reproductive Endocrinology]. Moscow, Meditsina Publ.: 160–193. (In Russian).
7. Bershteyn L.M., Barchuk A.S., Gershfel'd E.D. et al. 2007. [Aromatase and its inhibitors at various oncological diseases besides breast cancer]. *Voprosy onkologii*. 53(1): 7–13. (In Russian).
8. Bershteyn L.M. 2004. *Onkoendokrinologiya.* [Oncological endocrinology]. St. Petersburg, Nauka Publ.: 340 p. (In Russian).