

УДК 618.11-006.6:612.621.31:612.015.38]-074

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ УРОВНЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ,
БИОГЕННЫХ АМИНОВ И АКТИВНОСТИ АМИНОКСИДАЗ
В ТКАНИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ
И КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОМ, НЕПОРАЖЕННОМ ОРГАНЕ**

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А.

*ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России,
Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Проведен анализ уровня половых гормонов и биогенных аминов, а также активности аминоксидаз при раке яичников в опухолевой ткани и морфологически не измененной ткани контралатерального яичника. Выявлена локальная гиперэстрогения, гипопрогестинемия, а также дефицит серотонина и гистамина на фоне повышения активности аминоксидаз. Установлено, что контралатеральный морфологически не измененный яичник обладал таким же гормональным и метаболическим фоном, как и пораженный злокачественной опухолью. Полученные результаты свидетельствуют о системном поражении репродуктивной системы в случае рака яичников.

Ключевые слова: эстрадиол, прогестерон, серотонин, гистамин, моноаминоксидаза-А, диаминоксидаза

**COMPARATIVE ANALYSIS OF THE LEVELS OF SEX HORMONES, BIOGENIC
AMINES AND AMINE OXIDASE ACTIVITY IN MALIGNANT OVARIAN TUMOR
TISSUE AND THE CONTRALATERAL, UNAFFECTED ORGAN**

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Pogorelova Y.A.

*FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology» of the Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

The level of sex hormones and biogenic amines as well as activity of amine oxidases in case of cancer was analyzed in the ovarian tumor tissue and in the morphologically unchanged tissue of the contralateral ovary. Local hyperestrogenism, hypoprogesterinemia, and the deficiency of serotonin and histamine against the background of higher activity of amine oxidases were revealed. It was found that the contralateral morphologically unchanged ovary had the same hormonal and metabolic profile as the one affected by malignant tumor. The results obtained confirm systemic lesion of the reproductive system in case of ovarian cancer.

Keywords: estradiol, progesterone, serotonin, histamine, monoamine oxidase A, diamine oxidase

В основе опухолевого роста лежат нарушения взаимосвязи внутриклеточной и нейроэндокринной регуляции процессов клеточного деления и дифференцировки. На сегодняшний день не вызывает сомнения роль гормональных факторов в развитии рака яичников. Известно, что эстрогены могут напрямую или опосредованно влиять на образование опухоли, в результате чего возникают спонтанные ошибки репликации ДНК, продукты их метаболизма содержат активные формы кислорода участвующие в повреждении ДНК. Также эстрогены способствуют пролиферации клеток с возникшей мутацией [2]. Однако далеко не всегда уровень эстрогенов в крови у больных раком репродуктивной сферы оказывается повышенным [8]. Существуют данные о том, что концентрация половых гормонов на периферии не отражает их локальный уровень в нормальных тканях и в опухолях. Известно, что злокачественная опухоль обладает набором всех необходимых ферментов для самостоятельного синтеза и метаболизма биологически активных веществ, что дает ей возможность автономного существования [1].

В XX столетии многочисленными исследованиями было показано, что в процессах гипоталамической регуляции репродуктивной функции важная роль принадлежит моноаминам мозга и ферментам их инактивирующим [6]. Особый интерес для изучения при злокачественном процессе в органах репродуктивной системы представляют серотонин (5HT) и гистамин, так как являются не только нейроспецифичными веществами, но и тканевыми гормонами. Серотонин – один из самых активных нейротрансмиттеров, координирующих процессы в моноаминергических системах и при этом оказывающих влияние на деятельность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. Гистамин выполняет роль медиатора, стимулятора и одновременно ингибитора нейроэндокринных регуляций репродуктивных и многих других процессов в организме. Кроме того, гистамин принимает участие в циклических процессах в гонадах, оказывая подавляющее действие на функциональную активность яичников [3]. Установлена важная роль ферментов деаминирующих биогенные амины при злокачественном росте [4].

Учитывая, что чаще всего опухолевым процессом поражаются сразу оба яичника, но бывают случаи, когда злокачественная опухоль затрагивает только один из парных органов, было проведено исследование в сравнительном аспекте тканевого уровня половых гормонов, биогенных аминов и активности аминоксидаз в пораженном органе и парном ему морфологически неизменном.

Целью работы явилось определение содержания половых гормонов и биогенных аминов, а также ферментов их метаболизирующих в опухолевом и контралатеральном яичнике у женщин больных РЯ.

Материалы и методы исследования

Исследовали 24 образца ткани рака яичника и 24 образца контралатерального, непораженного злокачественной опухолью яичника, полученные при оперативном лечении больных III-IV стадия рака яичников. Средний возраст больных составил $56,5 \pm 2,6$ лет. Гистологическое строение опухоли – цистаденокарцинома. В 10% цитозольных фракциях тканей яичников, приготовленных на 0,1М калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА, с помощью методов ИФА определяли концентрацию эстрадиола – E_2 , тестостерона – Т, прогестерона – P_4 (Хема, Россия), гистамина, серотонина (5НТ) и его метаболита 5-оксииндолуксусную кислоту (5ОИУК) (IBL, Германия). Ферментативную активность MAO-A и ДАО в гомогенатах тканей яичников определяли по методу Сивораша Г.А. и Сидельниковой Ю.Н. [7]. В качестве условно здоровой ткани яичников исследовали визуально не измененные гонады, удаленные при операции по поводу фибромиомы матки у 21 женщины соответствующего возраста. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6.0. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что в злокачественной опухоли яичников уровень прогестерона снизился в 1,5 раза, а эстрадиола – повысился более чем в 2 раза, по сравнению с интактными яичниками (таблица 1). При этом локальная насыщенность ткани тестостероном не изменилась. Соотношение эстрадиола к прогестерону в злокачественной опухоли повысилось в 3,2 раза, а к тестостерону – в 2,2 раза, что свидетельствует о гиперэстрогении и нарушении баланса между основными классами стероидных гормонов при данной патологии. Уровень серотонина и его метаболита 5ОИУК в ткани злокачественной опухоли яичников оказался сниженным в 3,5 раза и в 1,7 раза соответственно. При этом отмечено повышение ферментативной активности MAO-A в 2,5 раза. Содержание гистамина в опухолевой ткани было снижено в 2 раза относительно показателей в условно интактной ткани, а активность ДАО, напротив, повышена в 3,4 раза.

Что касается контралатерального яичника, не пораженного злокачественной опухолью, то уровень гормонов, а также коэффициенты их соотношения оказались статистически не различимы с показателями в ткани злокачественной опухоли: концентрация эстрадиола была в 2,3 раза выше, а прогестерона в 1,6 раза ниже, чем в ткани условно интактных яичников.

Уровень стероидных гормонов, биогенных аминов и активность аминоксидаз в ткани яичников.

	Интактная ткань яичников	Злокачественная опухоль яичников	Контралатеральный, не пораженный опухолью яичник
P_4 (нг/г ткани)	0,28±0,03	0,19±0,01 ¹	0,17±0,01 ¹
Т (нг/г ткани)	0,42±0,02	0,4±0,05	0,41±0,03
E_2 (нг/г ткани)	21,7±2,6	46,4±4,42 ¹	49,8±4,9 ¹
E_2/P_4	77,5±6,9	244,2±23,5 ¹	292,9±21,7 ¹
E_2/T	51,7±5,1	116,0±11,3 ¹	121,5±13,5 ¹
Серотонин (мкг/г тк.)	0,21±0,03	0,06±0,01 ¹	0,08±0,02 ¹
5ОИУК (мкг/г тк.)	1133±60	668±70,3 ¹	743±67,4 ¹
Гистамин (мкг/г тк.)	0,34±0,04	0,17±0,02 ¹	0,17±0,02 ¹
MAO-A (мкм/мг белка в час)	11,5±1,2	28,8±3,8 ¹	21,9±3,2 ¹
ДАО (мкм/мг белка в час)	9,8±1,0	33,4±3,4 ¹	40,1±3,6 ¹

Примечание. 1 – достоверное отличие от показателей в интактной ткани. ($p < 0,05$).

При этом значения коэффициентов $\frac{\text{Э}_2/\text{P}_4}{\text{Э}_2/\text{T}}$ в ткани контралатерального яичника в 3,8 раза и 2,4 раза соответственно превосходили аналогичные показатели в условно интактной ткани.

Содержание серотонина и 5ОИУК в контралатеральном яичнике, не пораженном злокачественной опухолью, было снижено в 2,6 и 1,5 раза соответственно по сравнению с тканью интактных яичников и достоверно не отличалось от показателей в ткани злокачественной опухоли. Это же касалось и уровня гистамина, который был снижен в 2 раза и так же достоверно не отличался от показателя в пораженном злокачественной опухолью яичнике. Активность МАО-А в ткани контралатерального опухолевому яичника возросла в 1,9 раза, а активность ДАО была повышена в 4,1 раза относительно нормативных величин и достоверно не отличалась от соответствующих показателей в ткани злокачественной опухоли.

Таким образом, в данном исследовании были выявлены определенные патогенетические аспекты опухолевого роста. Так, для злокачественной опухоли, и для морфологически неизмененного, контралатерального яичника, была характерна локальная гиперэстрогения и прогестиновая недостаточность, выраженная как в абсолютных концентрациях, так и в повышении коэффициентов соотношения гормонов. Насыщенность тканей серотонином и гистамином, а также активность МАО и ДАО, оказались сходными как в пораженном злокачественным процессом яичнике, так и в парном неизмененном органе, что свидетельствует не о локальном статусе опухоли, а об измененном поражении болезнью. При этом недостаток в ткани серотонина, отвечающего не только за дифференцировку клеток, но и имеющего антипролиферативные свойства, и являющегося стресс лимитирующим агентом может сыграть отрицательную роль в проявлении противоопухолевой защиты организма при развитии опухолевого процесса. Учитывая уменьшение количества серотонина и его метаболита – 5ОИУК, можно предполагать недостаточность синтеза этого амина, а не усиленный его метаболизм. Известно, что серотонин оказывает модулирующее влияние на гипофизонадную систему, регулируя уровень

гонадотропных гормонов, а также является медиатором в регуляции овариальной активности и овуляции [5]. Повышенная активность МАО-А, как в опухолевом, так и в морфологически неизмененном яичнике у больных РЯ, на фоне сниженного содержания 5ОИУК может свидетельствовать об изменении субстратной специфичности фермента, а усиленный процесс дезаминирования гистамина диаминооксидазой, можно рассматривать, как признак депрессии местных иммунных реакций.

Заключение. В данном исследовании выявлено, что в случае поражения злокачественной опухолью одного яичника, парный орган не остается интактным, а обладает всеми метаболическими изменениями присутствующими злокачественной опухоли, гиперэстрогенией, прогестиновым и серотониновым дефицитом, повышенной активностью аминоксидаз, что еще раз подтверждает мысль о системности злокачественных заболеваний и необходимости комплексного лечения. Вероятно локальная гиперэстрогения, прогестероновая недостаточность, выражающиеся в изменении соотношения стероидов, а также дефицит серотонина и нарушение метаболизма гистамина относятся к патогенетическим моментам развития рака яичников.

Список литературы

1. Берштейн Л.М., Барчук А.С., Гершфельд Э.Д., Ковалевский А.Ю. и др. Ароматаза и ее ингибиторы при различных онкологических заболеваниях помимо рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2007. № 1. С. 7-13.
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004. – 574 с.
3. Зяблицев С.В., Синеченко О.В., Бочарова Е.А., Чернобривцев П.А. Гормонодиагностика патологии репродуктивной системы. – Д: Каштан, 2010. – С. 1-38.
4. Кучерова Т.И. Роль моноаминоксидазы и нейрогуморальных факторов в патогенезе злокачественного процесса: Автореф. дис. докт. биол. наук. – Ростов-на-Дону, 2002. – 50 с.
5. Лычкова А.Э., Потапова В.Б. К вопросу о влиянии серотонина на функцию гонад // Бюлл. Экспер. Биол. Мед. 2006. № 9. С.350-353.
6. Паримбетова Р.Б. Серотонин и его роль в центральной регуляции гонадотропной функции гипофиза: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – М., 1984. – 19 с.
7. Сиворава Г.А., Сидельниковой Ю.Н. Определение активности МАО-А и ДАО в одной пробе // Лабораторное дело. 1991. № 2. С.51-54.
8. Шишкина О.Г. Особенности развития и течения рака тела матки у больных молодого возраста: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2012. – 26 с.