

УДК 612.015.39:616-089.12:611.631-006.6

## ЛОКАЛЬНАЯ БИОГЕННАЯ СОСТАВЛЯЮЩАЯ В ТКАНЯХ ОПУХОЛИ ЯИЧНИКОВ, ОСТАВЛЕННЫХ ПОСЛЕ ГИСТЕРЭКТОМИИ

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Мягкова Т.Ю.,  
Пустовалова А.В., Кравцова О.Е., Вереникина Е.В., Черкасова А.А.

*ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Резюме. Биогенные амины наряду с половыми гормонами являются одним из звеньев нейро-гуморальной регуляции репродуктивной системы. В работе исследовали влияние гистерэктомии на функциональную активность оставленных яичников, а также на развитие в них доброкачественных и злокачественных опухолей. Для злокачественной опухоли была характерна тканевая серотониновая недостаточность, наиболее выраженная при развитии процесса в оставленных после гистерэктомии яичниках, с повышением активности MAO и снижением диамина гистамина с разнонаправленным изменением активности DAO в зависимости от наличия матки. Подобные изменения в системе биогенных аминов оказывают выраженное влияние на гормоногенез организма женщин.

**Ключевые слова:** биогенные амины, серотонин, гистамин, 5-оксиндолюксусная кислота, аминоксидазы, яичники, гистерэктомия

## LOCAL BIOGENIC COMPONENT IN TUMOR TISSUES OF OVARIES LEFT AFTER HYSTERECTOMY

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Myagkova T.Y., Pustovalova A.V.,  
Kravtsova O.E., Verenikina E.V., Cherkasova A.A.

*Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru*

Biogenic amines, together with sex hormones, are one of the elements of neuro-humoral regulation of the reproductive system. Hysterectomy effect on the functional activity of the ovaries left, as well as on development of benign and malignant tissues in them, was studied in the article. Malignant tumor was characterized by tissue serotonin deficiency most pronounced in the process developing in ovaries left after hysterectomy, with an increase in MAO activity and decrease in diamine histamine with multidirectional changes in DAO activity in dependence on the uterus presence. Similar changes in the system of biogenic amines have a pronounced effect on hormonogenesis in the female body.

**Keywords:** biogenic amines, serotonin, histamine, 5-hydroxyindoleacetic acid, aminoxidases, ovaries, hysterectomy

Биогенные амины являются одним из ведущих звеньев в цепи факторов гуморальной регуляции, как общего, так и местного гомеостаза. Овариальный цикл у женщин характеризуется постоянным изменением гормонального статуса, при этом биогенные амины, как на центральном, так и на периферическом уровне осуществляют его тонкую регуляцию. Кроме того, в течение всей жизни биогенные амины участвуют в поддержании адаптационно-компенсаторных реакций [1]. Установлено, что содержание в периферической крови таких БА как серотонин и гистамин непостоянно, в течение овуляторного цикла и может отражать морфофункциональное состояние органов репродуктивной системы при фазовых переходах организма на новые уровни гомеостаза [3].

Репродуктивная функция женского организма осуществляется, прежде всего, благодаря яичникам и матке. Половые гормоны, биогенные амины и другие, биологически активные вещества, синтезируемые яичниками, влияют на органы мишени, одним из которых является матка. В настоящее время общепризнанно, что тучные клет-

ки являются посредниками между нервной и гуморальной системами организма с одной стороны и «рабочими» клетками органов – с другой. Поглощая невосребованные биогенные амины, транспортируя и инактивируя их, тканевые базофилы являются регуляторами биоаминового обмена в организме [2]. Дисбаланс концентраций моноаминов может быть одной из причин патологии органов женской репродуктивной системы [3].

В экспериментальных и клинических исследованиях установлена патогенетическая значимость изменения уровня биогенных аминов и активности ферментов их метаболизирующих при развитии злокачественных опухолей [4,7].

Гистерэктомия (ГЭ) у женщин репродуктивного возраста, при доброкачественных заболеваниях матки, неизбежно приводит к гормональным нарушениям и усугублению климактерических расстройств. Патогенетические изменения, связанные с гистерэктомией, выражаются в нарушении анастомозов между яичниковой и маточной артерией, нарушением кровоснабжения гонад, а также утрате рецепторных обра-

зований матки, участвующей в сложных нейроэндокринных взаимодействиях в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-кора надпочечников-щитовидная железа [5]. И, несмотря на то, что многочисленные исследования доказывают увеличения риска возникновения разнообразных патологий у женщин с удаленной маткой, роль гистерэктомии в последующем опухолевом росте в яичниках остается не выясненной. Таким образом, учитывая отсутствие сведений о состоянии нейрогуморальной системы у пациенток с оставленными после ГЭ яичниками, а так же роли удаленного органа – мишени в последующем неопластическом росте яичников представляет интерес изучить содержание биогенных аминов и аминоксидаз в условно интактной и опухолевой ткани яичников в зависимости от наличия или отсутствия матки.

#### Материалы и методы исследования

Обследованы 49 пациенток с доброкачественными и злокачественными образованиями яичников, с наличием или отсутствием матки в возрасте от 48 до 75 лет. Средний возраст больных составил  $58,3 \pm 1,2$  года, все женщины находились в менопаузе разного срока длительности. В качестве условно здоровой ткани яичников исследовали визуально не измененные гонады, удаленные при операции по поводу фибромиомы матки у 21 женщины. В группу с доброкачественными образованиями придатков вошли 23 женщины, оперированных по поводу кист яичников без малигнизации, из них 12 пациенток с кистами на фоне матки, а 11 – с кистами яичников, оставленных после ГЭ. В группы со злокачественными образованиями яичников вошли 16 пациенток больным раком яичников (РЯ) III-IV стадии, при сохраненной матке и 10 больных раком яичников, оставленных после гистерэктомии. Гистологическое строение опухоли цистаденокарцинома. Во всех группах с помощью методов ИФА определяли концентрацию гистамина,

серотонина (5HT), его метаболита 5-оксииндолуксусную кислоту (5ОИУК) и мелатонина (IBL, Германия) в 10% цитозольных фракциях тканей яичников, приготовленных на 0,1М калий фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин 20 и 1% БСА. Ферментативную активность моноаминоксидазы типа А (МАО-А) и диаминоксидазы (ДАО) в гомогенатах тканей яичников определяли по методу Сивораक्षा Г.А. и Сидельниковой Ю.Н. [6]. Все женщины дали добровольное согласие на использование удаленного во время операции материала в научных целях.

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень  $P < 0,05$  принимали как значимый.

#### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследования показали (таблица), что содержание тканевого серотонина у пациенток с доброкачественными образованиями яичников (кистами) как возникшими в оставленных после ГЭ яичниках, так и при наличии матки, не отличалось от такового в интактных яичниках. Содержание 5ОИУК не отличалось от здоровой ткани в кистозном яичнике при наличии матки, однако в случае образования кисты в оставленных после ГЭ яичниках, уровень метаболита был достоверно снижен: в 1,4 раза, по сравнению с не измененной тканью, и в 1,3 раза по сравнению с показателями в кисте, развившийся на фоне матки.

При злокачественном опухолевом росте локальная концентрация 5HT снизилась в 1,5 раза в случае первичного рака и в 3,5 раза при раке яичников оставленных после гистерэктомии. При этом уровень серотонина в яичниках после ГЭ был в 2,3 раза ниже, чем в гонадах функционирующих совместно с маткой. У большинства пациенток с первичным РЯ в опухоли уровень 5ОИУК был снижен в 1,7 раз, также как и при раке на фоне ГЭ.

#### Содержание биогенных аминов и активность аминоксидаз в ткани яичников

Группы	Серотонин (мкг/г ткани)	5ОИУК у.е	Мелатонин (нг/г ткани)	Гистамин (мкг/г ткани)	МАО-А (нмоль/мг белка/мин)	ДАО (нмоль/мг белка/мин)
интактные яичники n=30	$0,21 \pm 0,01$	$1133 \pm 60$	$27,3 \pm 1,75$	$0,34 \pm 0,05$	$11,65 \pm 1,0$	$9,91 \pm 1,07$
кистозные яичники n=12	$0,19 \pm 0,01$	$1033 \pm 74$	$24,6 \pm 1,35$	$1,42 \pm 0,12^{1,2}$	$20,64 \pm 1,8^1$	$14,9 \pm 2,43^{1,2}$
киста оставленных после ГЭ яичников n=10	$0,23 \pm 0,02$	$821 \pm 40^1$	$14,7 \pm 1,1^1$	$0,7 \pm 0,06^1$	$24,4 \pm 2,1^1$	$7,67 \pm 1,79$
первичный РЯ n=16	$0,14 \pm 0,01^{1,2}$	$673 \pm 38,9^1$	$16,6 \pm 1,3^{1,2}$	$0,21 \pm 0,01^1$	$29,3 \pm 2,2^1$	$34,2 \pm 3,4^{1,2}$
РЯ оставленных после ГЭ n=10	$0,06 \pm 0,005^1$	$669,5 \pm 28,5^1$	$28,5 \pm 1,5$	$0,17 \pm 0,01^1$	$26,3 \pm 1,87^1$	$4,64 \pm 0,50^1$

Примечание. 1 – отличие от интактных яичников достоверно ( $p < 0,050,001$ ); 2 – отличие от группы с аналогичной патологией развивающейся в яичниках после ГЭ ( $p < 0,050,001$ ).

Известно, что в норме серотонин деаминаруется МАО-А до 5ОИУК, однако субстратная специфичность аминоксидаз зависит от многих факторов, в том числе от содержания кислорода в тканях. В кисте яичника было выявлено повышение активности МАО-А в 1,8 раз. Так как при этом концентрация серотонина и его конечного метаболита 5ОИУК в ткани не изменилась, по сравнению с интактными яичниками, мы можем предположить, что произошло нарушение субстратной специфичности фермента.

У большинства пациенток с кистами оставленных после ГЭ яичников активность тканевой МАО-А также оказалась повышенной более чем в 2 раза, по сравнению с показателями в интактной ткани. Повышение активности фермента было отмечено на фоне не изменившейся концентрации серотонина и снизившейся – 5ОИУК, что также свидетельствует о том, что повышение активности МАО-А имело точкой приложения другой субстрат.

Как при первичном РЯ, так и при злокачественных опухолях в яичниках, возникших после ГЭ, активность МАО-А была выше, чем в интактных яичниках в 2,3-2,5 раза. Однако повышение активности МАО-А сопровождалось снижением не только серотонина, но и его метаболита 5ОИУК.

Содержание мелатонина в ткани кисты не отличалось от показателей в здоровых яичниках, однако в кистах, образовавшихся после ГЭ, мы отметили снижение данного показателя в 1,9 раза, по сравнению со интактной тканью и в 1,8 раза по сравнению с кистозной тканью при наличии матки. При этом, у большинства больных РЯ при наличии матки, концентрация данного индола была снижена в 1,6 раза, по сравнению с показателями в интактных яичниках.

Однако когда РЯ развивался после гистерэктоми, изменений в содержании тканевого мелатонина не выявлено.

Концентрация гистамина в кистозном яичнике оказалась повышена более чем в 4 раза по сравнению с нормальной тканью. При этом активность ДАО была повышена в 1,4 раза. При кистозном поражении

оставленных после ГЭ яичников количество гистамина в ткани так же было повышено почти в 2 раза, а ферментативная активность ДАО оставалась в пределах нормы.

Первичный рак яичников характеризовался сниженным содержанием гистамина в опухолевой ткани и повышенной активностью ДАО (в 3 раза, по сравнению с интактными яичниками). В ткани злокачественной опухоли оставленного после ГЭ яичника на фоне сниженного в 2 раза уровня гистамина мы отметили и снижение активности ДАО более чем в 2 раза.

Таким образом, отличительной особенностью злокачественной опухоли была тканевая серотониновая недостаточность, наиболее выраженная при развитии процесса в оставленных после гистерэктоми яичниках, с повышением активности МАО и снижением диамина гистамина с разнонаправленным изменением активности ДАО в зависимости от наличия матки. Подобные изменения в системе биогенных аминов оказывают выраженное влияние на гормонагенез организма женщин.

#### Список литературы

1. Бабичев В.Н. Организация и функционирование нейроэндокринной системы // Проблемы эндокринологии. – 2013. – №1. – С. 62-69.
2. Гордон Д.С., Сергеева В.Е., Зеленова И.Г. Нейромедиаторы лимфоидных органов. – Л.: Наука 1982. – 128 с.
3. Диндяев С.В. Функциональная морфология биоаминового обеспечения матки крыс в процессе полового цикла: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2008. – 49 с.
4. Каплиева И.В. Некоторые аминергические механизмы реализации противоопухолевой активности циклофосфана при различных способах экспериментальной химиотерапии: Автореф. ... к.м.н. – Ростов-на-Дону, 2008. – 26 с.
5. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Никитина Т.И., Брагина А.Е., Глазкова О.Л. Роль биогенных аминов в развитии полиметаболических нарушений после гистерэктоми // Проблемы репродукции. – 2013. – №2. – С. 42-47.
6. Сивораक्षा Г.А., Сидельников Е.М. Определение активности моноаминоксидазы и диаминоксидазы в одной пробе сыворотки крови // Лабор. дело. – 1991. – №2. – С. 51-54.
7. Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Погорелова Ю.А. Сравнительный анализ уровня половых гормонов, биогенных аминов и активности аминоксидаз в ткани злокачественной опухоли яичников и контралатеральном, непораженном органе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2014. – №2. – С.49-51.