

С. В. Иванова, Н. В. Бочкарева

АРОМАТАЗНАЯ АКТИВНОСТЬ ПРИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССАХ И РАКЕ ЭНДОМЕТРИЯ

ГУ НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН, Томск

Изучена активность ароматазы в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии. Клинико-морфологические параметры, гормональные нарушения, липиды сыворотки крови, спектр экстрагенитальной патологии исследованы во взаимосвязи с активностью ароматазы у 32 больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, 10 больных с железистыми полипами, 7 больных с атипичной гиперплазией эндометрия, 27 больных раком эндометрия и 13 – без морфологических признаков патологии эндометрия. Выявлено, что активность ароматазы у больных с гиперпластическими процессами является объективным показателем, отражающим биохимические процессы в эндометрии. Активность ароматазы в неизмененном эндометрии была тесно связана с клиническими и гормональными параметрами. При гиперпластических процессах выявлены взаимосвязи активности ароматазы только с клиническими или только с гормональными параметрами. При раке эндометрия выявлена важная взаимосвязь активности ароматазы с глубиной инвазии опухоли в миометрий. *

Ключевые слова: активность ароматазы, эндометрий, гиперпластические процессы, рак

Известно, что одним из элементов патогенетических механизмов развития как гиперпластических процессов, так и рака эндометрия является процесс образования эстрогенов из андрогенов *in situ* в эндометрии. Реакцию конверсии андростендиона в эстрон, а тестостерона в эстрадиол катализирует внутриклеточный, цитоплазматический, НАДФН-зависимый фермент ароматаза [1]. Активность ароматазы (АА) обнаружена во многих тканях: в жировой, мышечной; в фибробластах кожи; в молочной железе, в том числе и в эндометрии. Наиболее полно процессы ароматизации изучены в нормальной и малигнизированной тканях молочной железы [2, 3]. Синтез эстрогенов в гормонально зависимых тканях, а по существу – в тканях-мишенях, может быть одним из факторов, способствующих развитию в этих тканях гиперпластических и опухолевых процессов. Наряду с молочной железой, такой тканью-мишенью является эндометрий. Поэтому изучение механизмов синтеза эстрогенов в эндометрии и факторов, влияющих на этот процесс, представляется актуальным как с точки зрения раскрытия возможных причин возникновения гиперпластических процессов, так и рака эндометрия [6].

Целью настоящей работы является анализ взаимосвязей АА в эндометрии с клинико-морфологическими параметрами, гормональными изменениями и липидным спектром сыворотки крови у больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия.

Методика. Группы исследования составили 47 больных с гиперпластическими процессами эндометрия (в том числе с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия (ЖКГЭ) – 32 пациентки, с железистыми полипами эндометрия – 10, с атипичной гиперплазией – 7) и 27 больных раком эндометрия. В контрольную группу вошли 13 пациенток. При гистологическом исследовании этих больных не было обнаружено патологии эндометрия.

Клинико-морфологическая характеристика каждой группы включала возраст, состояние менструальной и репродуктивной функций, возраст наступления менархе и менопаузы, индекс массы тела [кг/м²], спектр экстрагенитальной патологии, гистотип, степень дифференцировки, стадию заболевания и глубину инвазии опухоли в миометрий при раке эндометрия. Уровень эстрадиола, прогестерона и глобулина, связывающего половые стероиды в сыворотке крови, исследован с помощью наборов для радиоиммунного анализа (“Белорис”, Республика Беларусь; “Орион”, Финляндия). Рассчитывался индекс свободных эстрогенов [5]. Активность ароматазы (АА) в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии оценивали радиометрическим методом с использованием в качестве андрогенного предшественника $1[3H]$ -андростендиона (Институт молекулярной генетики РАН) [4]. Материал для исследования АА получали при выполнении гистероскопии с отдельным диагностическим выскабливанием или радикаль-

* Исследование выполнено под руководством д-ра. мед. наук Коломиец Л.А. – руководителя отделения гинекологии с группой профилактики и ранней диагностики опухолей НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН.

ной операции. Липидный спектр сыворотки крови оценивали с помощью соответствующих диагностических наборов ("Лахема", Чехия). Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием программы "STATISTICA 5.0 WINDOWS 2000".

Результаты. Средний возраст больных в каждой из групп, состояние менструальной и репродуктивной функции представлены в табл. 1 и 2. Выявлено, что в возрастном аспекте группа больных с гиперпластическими процессами и контрольная группа были сопоставимы (табл. 1). Средний возраст больных раком эндометрия оказался выше и составил $56 \pm 1,98$. У больных с гиперпластическими процессами и в контроле преобладали пациентки репродуктивного возраста; среди больных раком эндометрия – пациентки в менопаузе. Почти около 20–30% пациенток в каждой группе находились в перименопаузе. Анализ состояния репродуктивной функции показал, что количество родов было примерно одинаково во всех группах. Максимальное количество беременностей и абортов в анамнезе отмечалось у больных раком эндометрия, а минимальное – в контрольной группе. Не выявлено достоверных различий между группами по таким параметрам, как возраст наступления менархе и менопаузы, индекс массы тела.

Уровень АА в гиперплазированном и малигнизированном эндометрии представлен в табл. 3. Высокая АА была выявлена у больных с ЖКГЭ, железистыми полипами и раком эндометрия. Аро-

матазная активность при атипичной гиперплазии была несколько повышена по сравнению с контрольной группой, но различия были статистически недостоверны. В соответствии с рекомендациями по использованному радиометрическому методу выбрано пороговое значение АА, равное 8 фмоль/мг белка \times ч. Ниже этого значения АА оценивалась как низкая, выше – высокая. В неизменном эндометрии АА у всех больных была низкой. При ЖКГЭ ароматаза-отрицательными оказалось 4% тканей, с низкой активностью – 39%, с высокой – 63% тканей. При железистых полипах эндометрия 37% тканей были с низкой АА, а 63% – с высокой. При раке эндометрия только 4% опухолей оказались ароматаза-отрицательными. В 32% случаев АА в опухоли расценивалась как низкая, в 64% – как высокая. При атипичной гиперплазии эндометрия 20% тканей были ароматаза-отрицательными. В 40% случаев активность ароматазы была высокой и в 40% случаев – низкой.

Была изучена взаимосвязь АА с особенностями гормонального статуса. Результаты исследования уровня половых стероидных гормонов, глобулина, связывающего половые стероиды, и индекса свободных эстрогенов представлены в табл. 3. Абсолютная и относительная гиперэстрогения выявлена только у больных с ЖКГЭ. Не выявлено достоверных отличий между группами по уровню прогестерона и глобулина, связывающего половые стероиды. При раке эндометрия только гормональные нарушения в виде гиперэстрогении,

Таблица 1

Средний возраст и состояние менструальной функции у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия

Группы	Количество пациенток, n	Возраст, лет $M \pm m$	Количество пациенток, %		
			Репродуктивный возраст	Перименопауза	Менопауза
ЖКГЭ	32	$48,47 \pm 2,00$	56	28	16
Полипы	10	$46,64 \pm 1,19$	60	40	0
Атипичная гиперплазия	7	$48,86 \pm 4,22$	72	14	14
Рак эндометрия	27	$56,93 \pm 1,98^*$	11	26	63
Контроль	13	$49,00 \pm 3,00$	62	30	8

Примечание.* – достоверность различий по сравнению с группой с железистыми полипами, $p < 0,05$.

Таблица 2

Состояние репродуктивной функции у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия

Группы	Количество беременностей, ($M \pm m$)	Количество родов, ($M \pm m$)	Количество абортов, ($M \pm m$)	Частота бесплодия, %
ЖКГЭ	$4,80 \pm 0,73$	$1,73 \pm 0,15$	$3,07 \pm 0,69$	0
Полипы	$5,10 \pm 1,88$	$1,30 \pm 0,30$	$3,80 \pm 1,74$	30,0
Атипичная гиперплазия	$5,00 \pm 0,02$	$1,86 \pm 0,14$	$3,14 \pm 0,68$	0
Рак эндометрия	$5,88 \pm 0,86$	$1,42 \pm 0,16$	$4,46 \pm 0,79^*$	14,8
Контроль	$4,22 \pm 0,60$	$1,55 \pm 0,29$	$2,67 \pm 0,44$	7,7

Примечание.* – достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

Таблица 3

Уровни половых гормонов, индекс свободных эстрогенов и активность ароматазы в эндометрии у больных гиперпластическими процессами и раком эндометрия

Группы	Эстрадиол, нмоль/л (M±m)	Прогестерон, нмоль/л (M±m)	Глобулин, связывающий половые стероиды, нмоль/л, (M±m)	Индекс свободных эстрогенов, у. е.	Активность ароматазы, фмоль андростендиона/ (мг белка × ч), (M±m)
ЖКГЭ	1,02±0,15	13,12±3,41	68,72±9,80	1,85±0,33*	20,87±4,86*
Полипы	0,83±0,14	20,21±5,83	80,63±10,39	1,08±0,18	19,60±5,57*
Атипичная гиперплазия	0,69±0,05	10,93±3,56	49,67±5,45	1,39±0,25	11,61±7,61
Рак эндометрия	0,68±0,12	26,14±9,42	55,34±7,63	1,58±0,39	17,65±4,44*
Контроль	0,77±0,15	19,51±4,37	69,63±13,43	1,08±0,17	4,31±1,11

Примечание.* – достоверность различий по сравнению с контролем, $p < 0,05$.

гипопрогестеронемии или их сочетания, а также местные изменения в виде повышения АА без гормональных нарушений выявлены в 25%; сочетанный вариант – в 46%. В 4% случаев не было выявлено ни повышения АА, ни гормональных нарушений. При ЖКГЭ преобладал гормональный вариант нарушений; при полипах доминировали местные нарушения. У 44% пациенток контрольной группы не было выявлено ни гормональных нарушений, ни повышения активности ароматазы.

В табл. 4 представлен спектр экстрагенитальной патологии у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Выявлено, что особенно часто встречались ожирение, гипертоническая болезнь и ишемическая болезнь сердца. Наиболее выраженная экстрагенитальная патология наблюдалась в группе больных раком эндометрия с тенденцией к увеличению удельного веса экстрагенитальной патологии у больных, имеющих высокую АА.

Учитывая большой процент обменно-эндокринных нарушений в исследованных группах, был изучен липидный спектр сыворотки крови (табл. 5). Наиболее выраженные нарушения имелись у больных раком эндометрия, менее выраженные – у больных с атипичной гиперплазией эндометрия.

Проведенный корреляционный анализ выявил, что наибольшее количество связей – в контрольной группе. В этой группе уровень АА был связан с такими клиническими параметрами, как возраст, индекс массы тела, количество беременностей, родов, аборт, а также с гормональным параметром – концентрацией прогестерона. Во всех остальных группах количество взаимосвязей ароматазы с клинико-гормональными параметрами уменьшалось. В группах с ЖКГЭ и железистыми полипами выявлены единичные взаимосвязи только с клиническими или только с гормональными параметрами. При атипичной гиперплазии

Таблица 4

Частота экстрагенитальной патологии у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия

Группы	Встречаемость заболеваний, %				
	Ожирение	Гипертоническая болезнь	Ишемическая болезнь сердца	Желчнокаменная болезнь	Заболевания щитовидной железы
ЖКГЭ	28	16	6	0	9
Полипы	50	20	0	10	0
Атипичная гиперплазия	44	44	14	29	14
Рак эндометрия	60	48	15	11	0
Контроль	52	38	15	0	8

Таблица 5

Липидный спектр сыворотки у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия (M±m)

Группы	Общие липиды, г/л	Общий холестерин, ммоль/л	Триглицериды, ммоль/л
ЖКГЭ	7,89±0,58	5,60±0,33	0,96±0,10
Полипы	8,08±0,29	6,44±0,48	0,94±0,27
Атипичная гиперплазия	7,34±0,70	4,99±0,82	0,92±0,22
Рак эндометрия	9,85±0,82*	6,72±0,40	1,00±0,11
Контроль	7,96±0,69	5,41±0,59	1,41±0,33

Примечание.* – достоверность различий по сравнению с группой с атипичной гиперплазией, $p < 0,05$.

обнаружена взаимосвязь АА с уровнем эстрадиола и количеством общих липидов сыворотки крови. При раке выявлена прямая взаимосвязь между АА и глубиной инвазии опухоли в миометрий, что может иметь прогностическое значение. Имеются отрицательная взаимосвязь между АА и временем появления менархе, положительная связь между АА и уровнем общих липидов. В то же время отсутствуют взаимосвязи АА с гормональными параметрами, что, по-видимому, отражает предположение об автономной регуляции опухолевого роста. Не выявлено взаимосвязей АА с гистотипом и степенью дифференцировки опухоли.

Заключение. Таким образом, АА у больных с гиперпластическими процессами является объективным показателем, отражающим биохимические процессы в эндометрии. АА в неизмененном эндометрии была тесно связана с клиническими и гормональными параметрами. В гиперплазированном эндометрии выявлено два варианта взаимосвязи АА: в первом – АА коррелировала только с клиническими параметрами, во втором – только с гормональными. При раке эндометрия обнаружена взаимосвязь АА с глубиной инвазии, что в клиническом плане имеет важное прогностическое значение.

Авторы приносят благодарность “Благотворительному общественному региональному фонду содействия отечественной медицине” за оказанную помощь в выполнении данной работы.

AROMATASE ACTIVITY IN ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND CANCER

S.V. Ivanova, N.V. Bochkareva

Aromatase activity was investigated in hyperplastic and malignant endometrium. Aromatase activity was analyzed with clinic and morphological parameter, hormonal disorders and serum lipids. Activity of the enzyme was elevated in the groups with simple endometrial hyperlasia, endometrial polyps and cancer.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М., Ковалевский А.Ю., Ларионов А.А. и др. Ароматаза в нормальном и малигнизированном эндометрии // Акушерство и гинекология. 2001. № 4. С. 9–11.
2. Берштейн Л.М., Ларионов А.А., Кыштообаева А.Ш. и др. Активность ароматазы в ткани рака молочной железы: роль клеточного субстрата // БЭБиМ. 1995. № 10. С. 410–413.
3. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А. Перспективы использования ингибиторов ароматазы в лечении больных раком эндометрия // Вопросы онкологии. 2001. Т. 47. № 5. С. 557–561.
4. Ларионов А.А. Конверсия андростендиона в опухолевой и экстрагонадных тканях и ее связь с гормонально-метаболическими факторами у больных раком молочной железы: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб, 1997.
5. Сметник В.П., Чернуха Г.Е., Кушлинский Н.Е. Лечение аденоматоза эндометрия тамоксифеном у больных репродуктивного возраста // БЭБиМ. 1998. Т. 125. № 1. С. 93–97.
6. Watanabe K., Sasano H., Harada N. et al. Aromatase in human endometrial carcinoma and hyperplasia: Immunohistochemical, in situ hybridization, and biochemical studies // Am. J. Pathol. 1995. Vol. 146. № 2. P. 491–500.