

УДК 618.145-006.6:611.651.1.018:616.98:612.621.31

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ АГЕНТОВ НА ЛОКАЛЬНЫЙ ГОРМОНОГЕНЕЗ В ТКАНИ НЕИЗМЕНЕННЫХ ЯИЧНИКОВ У ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Моисеенко Т.И., Вовкочина М.А.

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

Проведено исследование локального уровня половых гормонов в ткани гистологически неизмененных яичников при раке тела матки в зависимости от наличия инфекционных агентов. С помощью иммуноферментного анализа и ПЦР диагностики выявляли инфицированность тканей яичников вирусом простого герпеса, цитомегаловирусом и хламидийной инфекцией. В ткани яичников определяли уровень тестостерона, эстрадиола, эстрона, метаболитов эстрогенов, прогестерона, пролактина и секс-стероид связывающего глобулина с помощью стандартных ИФА систем. Выявлен высокий процент инфицированности гистологически неизменной ткани яичников при раке тела матки. С одинаково высокой частотой яичники поражались комплексом, сочетавшим вирусы и хламидий, либо одиночным вирусом простого герпеса. Наличие инфекций оказывало существенное влияние на гормональный фон яичников, приводя к росту тестостерона и эстрона на фоне снижения эстрадиола и прогестерона. Наличие любой инфекции сказывалось на существенном повышении уровня пролактина. Кроме того, в инфицированных тканях яичников происходило нарушение баланса эстрогеновых метаболитов с превалированием агрессивного 16ОНЕ.

Ключевые слова: рак тела матки, яичники, эстрадиол, эстрон, метаболиты эстрогенов, персистирующие инфекции

THE INFLUENCE OF INFECTIOUS AGENTS ON LOCAL HORMONOGENESIS IN THE TISSUE OF UNCHANGED OVARIES IN WOMEN HAVING HYSTEROCARCINOMA

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Moiseenko T.I., Vovkochina M.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 local level of sex hormones in the tissue of histologically unchanged ovaries in hysterocarcinoma was studied depending on the presence of infectious agents. Using the enzyme-immunoassay and PCR-diagnostics, infection of ovarian tissues with the herpes simplex virus, cytomegalovirus and Chlamydial infection was revealed. In the tissue of ovaries, the level of testosterone, estradiol, estrone, metabolites of estrogens, progesterone, prolactin and sex-steroid binding globulin was determined with the standard IFA systems. A high percentage of infection of histologically unchanged ovarian tissue was found under the hysterocarcinoma. The ovaries were affected by complexes combining viruses and Chlamydia or by individual herpes simplex virus with equally high frequency. The presence of infections produced significant influence on the endocrine profile of ovaries, causing testosterone and estrone to grow against lower estradiol and progesterone. Presence of any infection also told on considerable rise of prolactin level. Moreover, the balance of estrogen metabolites in the infected tissues of ovaries was upset, with aggressive 16ОНЕ prevailing.

Keywords: hysterocarcinoma, ovaries, estradiol, estrone, metabolites of estrogens, persistent infections

Несмотря на гетерогенность рака тела матки (РТМ), общепринятым является тот факт, что данное заболевание индуцируется и поддерживается при участии гормонально-метаболических факторов [4]. Чаще всего РТМ возникает у женщин в период менопаузы, который характеризуется изменением гормонального статуса, что влечет за собой качественную перестройку многих гомеостатических систем. Кроме того, к этому моменту большинство пациенток имеют некоторое количество сопутствующих хронических патологий, в том числе и хронический инфекционный фон – вирус простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирус (ЦМВ) и хламидийная инфекция. Роль вирусов в этиологии и прогрессии опухолевого процесса в последнее время широко обсуждается в научной литературе [9].

Установлено онкогенное действие вирусов гепатита В и С, определенных типов вируса папилломы человека, вируса Эпштейна-Барр. Предполагают, что 15–20% новообразований человека имеют вирусную природу. Среди наиболее часто встречающихся вирусом индуцированных опухолей можно назвать рак печени, рак шейки матки, рак носоглотки, лимфому Беркитта, Лимфому Ходжкина и др. [5]. ЦМВ и ВПГ на настоящий момент не относят к онкогенным вирусам, поскольку работы, демонстрирующие их трансформирующий потенциал, носили единичный характер и не воспроизводились [7]. Однако широкое распространение этих вирусов (до 90%) среди населения земного шара, поражение эпителиальных и нервных тканей и способность к персистенции привлекает к себе внимание исследователей,

изучающих их как возможных участников канцерогенеза. Существуют данные о высокой инфицированности внутриклеточными инфекциями опухолевой ткани при онкологических патологиях различной локализации [7]. При этом онкомодуляция – взаимодействие вирусов с уже существующим опухолевым процессом приводит к повышению агрессивности опухоли, влиянию на клеточный цикл злокачественных клеток, лекарственную резистентность, метастазирование и усиление неоангиогенеза [8]. Влияние инфекций на организм не ограничивается их действием на ткань злокачественной опухоли. Именно хронический инфекционно-иммунный воспалительный процесс, вызываемый персистирующими инфекциями, способный приводить к структурным, морфологическим, метаболическим и другим сдвигам в органах и системах организма хозяина, является предпосылкой и основанием формирования соматической патологии.

Несомненный интерес представляет изучение поражения гистологически неизмененных яичников при такой гормон-зависимой патологии, как рак эндометрия. Изучение влияния инфекционных факторов на изменение эндокринного фона в гормонозависимых и гормонпродуцирующих тканях в менопаузальный период может способствовать выбору адекватных персонализированных способов лечения, выявления групп риска возникновения онкологических заболеваний репродуктивной сферы и возможности их профилактики.

Материалы и методы исследования

Исследовали 119 образцов гистологически неизменной ткани яичников, полученные при оперативном лечении больных раком тела матки $T_{1-2}N_0M_0$. Средний возраст $53,4 \pm 3,2$ года. Уровень показателей эстрогена (E_1), эстрадиола (E_2), эстриола (E_3), метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ и 16-ОНЕ, тестостерона ($T_{общ}$ и $T_{св}$), пролактина (ПРЛ), прогестерона (P_4) и стероид-связывающего глобулина (ССГ) определяли в 10% цитозолях, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере рН 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, методом ИФА с использованием стандартных тест-систем. В качестве контрольных образцов использовали интактную ткань яичников без Ig G к инфекционным агентам. Для определения цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ), вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов (ВПГ) и хламидийной инфекции в ткани яичников были использованы стандартные ИФА методы (фирма ХЕМА) и метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования было выявлено, что из 119 образцов ткани яичников 36,1%

были заражены комплексом сочетанных инфекций – хламидии + ВПГ + ЦМВ; 32,8% – только ВПГ 1-го и 2-го типов; 11,8% ЦМВ + ВПГ и 11,7% самостоятельным ЦМВ. Только 7,6% образцов тканей оказались без признаков инфекционных агентов. Результаты исследования показали, что ЦМВ, ВПГ, а также их сочетание с хламидиями вызывают однонаправленные изменения уровня эстрогенов в непораженных яичниках (табл. 1). Так, концентрация эстрогена в инфицированных яичниках повысилась в 1,6–3,5 раза по сравнению с образцами без инфекций. При этом максимальный рост уровня гормона произошел при заражении ВПГ и превысил показатели в остальных группах в среднем в 1,9 раз. Насыщенность эстрадиолом исследованных инфицированных образцов, напротив, снизилась в 7,3–16,4 раза по сравнению с тканью яичников без признаков инфекции. Снижение эстрадиола в ткани максимально было выражено у больных с сочетанием ЦМВ + ВПГ. На концентрацию свободного эстриола в ткани яичников наличие инфекций влияние не оказало.

Можно сказать, что при поражении инфекциями в ткани яичников изменилось соотношение эстрогенов в сторону преобладания эстрогена. При расчете коэффициента E_1/E_2 было установлено, что максимальное превалирование эстрогена – в 25–28,8 раз по сравнению с неинфицированной тканью наблюдалось при ВПГ и его сочетании с ЦМВ.

В остальных случаях – при самостоятельном ЦМВ и сочетании с хламидиями – соотношение эстрогена к эстрадиолу возросло в 15–16 раз. Несмотря на то, что эстрон является менее активным эстрогеном по сравнению с эстрадиолом, он играет важную роль в патогенезе опухолевых процессов. Согласно современным представлениям основным фактором, стимулирующим эстроген-зависимые ткани к патологическому росту, является не сам уровень эстрогенов, а нарушение баланса его метаболитов [1]. Учитывая противоположные биологические свойства 2ОНЕ и 16ОНЕ производных эстрогена, 2-гидроксильирование и 16 α -гидроксильирование определяют соотношение канцерогенных и антиканцерогенных метаболитов [2]. В настоящее время считается установленным, что для поддержания нормального гормонального баланса у женщин в постменопаузе необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 α -ОНЕ1 как минимум в 2 раза. При понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [6]. Таким образом, соотношение метаболитов

эстрадиола – 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 – можно считать адекватным универсальным биологическим маркером и надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей

[3]. В ходе нашего исследования в неизмененных инфицированных яичниках было выявлено снижение коэффициента соотношения 2ОНЕ/16ОНЕ в среднем в 1,5 раза по сравнению с неинфицированными образцами.

Таблица 1

Влияние инфекционных агентов на насыщенность эстрогенами и их метаболитами гистологически не измененной ткани яичников при РТМ

	Яичники без инфекций (7,6%)	Яичники (ЦМВ) (11,9%)	Яичники (ВПГ) (32,8%)	Яичники (ЦМВ + ВПГ) (11,9%)	Яичники (ЦМВ + ВПГ + Хламидии) (35,8%)
Эстрон (пг/г тк)	348,2 ± 26,7	570,8 ± 42,1 ¹	1213,6 ± 89,2 ^{1,2}	611,7 ± 50,1 ¹	735,7 ± 60,2 ¹
Эстрадиол (пг/г тк)	40,9 ± 2,9	4,4 ± 0,4 ¹	5,6 ± 0,3 ¹	2,5 ± 0,18 ^{1,2}	5,1 ± 0,3 ¹
Св. эстриол (нм/г тк)	20,3 ± 1,7	21,6 ± 1,9	24,3 ± 2,0	21,7 ± 1,6	22,2 ± 1,9
2ОН (нг/г тк)	9,0 ± 0,5	6,7 ± 0,4 ¹	7,2 ± 0,4	7,9 ± 0,5	6,0 ± 0,3 ¹
16ОН (нг/г тк)	9,2 ± 0,7	10,1 ± 0,9	11,1 ± 0,8	12,0 ± 1,0 ¹	9,5 ± 0,6
2ОН/16ОН	1,0 ± 0,01	0,66 ± 0,04 ¹	0,64 ± 0,03 ¹	0,65 ± 0,04 ¹	0,63 ± 0,05 ¹
E ₁ /E ₂	8,5 ± 0,6	129,7 ± 9,5 ¹	216,7 ± 18,6 ¹	244,7 ± 20,1 ¹	144,3 ± 9,8 ¹

Примечания: 1 – достоверное отличие по сравнению с неинфицированными образцами; 2 – достоверное отличие от других образцов с другими инфекционными агентами.

Кроме эстрогенов в ткани яичников было изучено влияние инфекций на уровень прогестерона и тестостерона – общей и свободной форм, а также ССГ и пролактин (табл. 2).

Уровень пролактина в инфицированных яичниках оказался повышен в 3,7–4 раза, по сравнению с неинфицированными об-

разцами, вне зависимости от того, один или несколько инфекционных агентов поражали ткань. Концентрация прогестерона в ткани яичников была снижена в среднем в 1,8 раза при ЦМВ, ВПГ и их сочетании. При сочетании вирусов с хламидиями снижение локального синтеза прогестерона было отмечено только в 1,3 раза.

Таблица 2

Влияние инфекционных агентов на насыщенность половыми гормонами, ССГ и пролактином гистологически не измененной ткани яичников при РТМ у менопаузальных женщин

	Яичники без инфекций (7,6%)	Яичники (ЦМВ) (11,9%)	Яичники (ВПГ) (32,8%)	Яичники (ЦМВ + ВПГ) (11,9%)	Яичники (ЦМВ + ВПГ + Хламидии) (35,8%)
Пролактин (мМе/г тк)	148,5 ± 11,3	590,7 ± 41,2 ¹	588,8 ± 49,3 ¹	554,0 ± 50,4 ¹	622,4 ± 51,7 ¹
Прогестерон (нм/г тк)	43,7 ± 3,5	21,8 ± 1,9 ¹	26,2 ± 1,8 ¹	23,9 ± 1,7 ¹	33,8 ± 2,5 ¹
Тестостерон (нм/г тк)	44,7 ± 3,4	98,1 ± 5,2 ¹	105,5 ± 7,3 ¹	117,6 ± 7,8 ¹	226,9 ± 10,7 ¹
Св. тестостерон (пг/г тк)	36,2 ± 2,5	80,0 ± 6,7 ¹	123,1 ± 10,4 ¹	111,6 ± 9,6 ¹	55,3 ± 2,1 ¹
ССГ (нм/г тк)	88,4 ± 6,2	92,1 ± 7,8	97,4 ± 6,5	247,6 ± 18,2 ¹	267,0 ± 21,4 ¹
E1/P4	7,97 ± 0,5	26,2 ± 2,4 ¹	46,3 ± 3,0 ¹	25,6 ± 1,3 ¹	21,8 ± 1,7 ¹

Примечание. 1 – достоверное отличие по сравнению с неинфицированными образцами.

Так как основная доля эстрогенов в инфицированных яичниках приходилась на эстрон, то был рассчитан коэффициент со-

отношения E1/P4, по показателям которого была выявлена гиперэстрогения: максимальное превышение в 5,8 раз E1/P4 было

отмечено в ткани яичников пораженной ВПГ, в остальных случаях коэффициент превышал показатели в неинфицированной ткани в 2,7–3,3 раза. Концентрация тестостерона в инфицированной ткани яичников была выше, чем в интактной, в 2,2–5,1 раз, с максимумом при комплексном поражении вирусами и хламидиями.

При этом уровень свободной формы андрогена при сочетании хламидии + ЦМВ + ВПГ превышал показатели в интактных яичниках в 1,5 раза, тогда как при ЦМВ – в 2,2 раза, а ВПГ + ЦМВ и ВПГ – в 3,1–3,4 раза. Только при сочетанных инфекционных поражениях насыщенность ткани ССГ возростала в 1,8–2,1 раз, самостоятельный ЦМВ и ВПГ не влияли на его концентрацию.

Подводя итог всему вышесказанному, в первую очередь следует обратить внимание на крайне высокую степень инфицирования гистологически неизменных яичников у больных РТМ – всего у 9 человек из 119 инфекционные агенты в образцах яичников отсутствовали. При этом, как видно из результатов исследования, инфекции оказывали существенное влияние на гормональный фон: изменялось соотношение эстрогенов в сторону преобладания эстрогена при крайне низком уровне эстрадиола, повышался уровень локального тестостерона (как свободной, так и общей форм) и насыщенность ткани пролактином, снижался уровень прогестерона. Кроме того, несмотря на сохранение абсолютного уровня метаболитов эстрогенов, нарушался баланс между физиологическими и «агрессивными» формами в сторону преобладания агрессивных. Все перечисленные изменения создают предпосылки для общей системной гиперстероидонемии на фоне прогестеронового дефицита.

Обращало на себя внимание возрастание интенсивности нарушений обмена тестостерона при сочетании ЦМВ + ВПГ и ЦМВ + ВПГ + хламидии, это касалось уровня ССГ и общей формы тестостерона: отмечен дисбаланс между содержанием гормона и его транспортом. И наиболее выраженные изменения в эстрогеновом ряду – резкое повышение эстрогена на фоне снижения эстрадиола – именно при ассоциации с ВПГ.

Создается впечатление, что наличие внутриклеточных инфекционных агентов в ткани гистологически неизменных яичников блокируют синтез эстрадиола из тестостерона, переключая путь синтеза с образованием эстрогена, либо стимулируют метаболизм эстрадиола по пути образования эстрогена, а не метаболитов 2-ОН и 16-

ОН. Второе, на что надо обратить внимание, – это нарушение метаболизма эстрогена, о чем свидетельствует увеличение его содержания на фоне неизменного абсолютного уровня метаболитов 2-ОН и 16-ОН. Т.е. гормоногенез яичников, находящихся в организме, пораженном злокачественной опухолью в органе-мишени половых гормонов, перестраивается на путь накопления эстрогена. В настоящее время невозможно объяснить необходимость такого пути образования эстрогенов, требуются дополнительные исследования.

Учитывая тот факт, что эндометрий является органом-мишенью для гормонов, вырабатываемых в физиологических условиях яичниками, которые определяют его морфологическую структуру и функциональную активность, можно с большой долей вероятности говорить об изменении его состояния под влиянием изменившегося гормонального обеспечения. И, естественно, это будет касаться эндометрия, пораженного злокачественной опухолью. Избыток таких гормонов, как эстрон, тестостерон и 16ОНЕ метаболит, на фоне низкого прогестерона может провоцировать усиленную пролиферацию на фоне сниженной дифференцировки клеток опухоли. Кроме того, повышенный уровень пролактина, наблюдаемый в настоящем исследовании, способен усиливать процессы неангиогенеза, что может служить причиной ускоренного метастазирования опухоли.

На основании полученных результатов, мы не можем согласиться с мнением некоторых авторов, считающих роль вирусной инфекции в возникновении рака эндометрия незначительной, в отличие от рака шейки матки и яичников [2]. Инфекционные агенты, поражая различные гормонпродуцирующие ткани, оказывают существенное влияние на баланс половых гормонов, изменяя гормональный фон таким образом, что он становится максимально благоприятным для развития опухоли в органе-реципиенте. В связи с этим любое противоопухолевое лечение рака тела матки у женщин, инфицированных какими-либо персистирующими инфекциями, требует курса сопутствующей противовирусной или антибактериальной терапии.

Список литературы

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. – М.: Молодая гвардия, 2009. – 171 с.
2. Бабаева Н.А. Гормональный и инфекционный факторы канцерогенеза органов женской репродуктивной системы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2013. – 28 с.
3. Басова И.О. Значимость инфекционного фактора и метаболитов эстрогенов (16а-ОН/2-ОН) в патогенезе рака

эндометрия в постменопаузе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2008. – 29 с.

4. Берштейн Л.М., Максимов С.Я., Данилова М.А., Гершфельд Э.Д., Бояркина М.П., Хаджимба А.С., Ковалевский А.Ю., Туркевич Е.А., Мешкова И.Е. Сравнение эффектов ингибирования ароматазы и метформина при их неoadъювантном применении у больных раком эндометрия // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57. – № 6. С. 737–741.

5. Гурцевич В.Э. Онкогенные вирусы человека: от латентного вирусносительства до возникновения опухоли // Информационный бюллетень «первичная профилактика рака». – 2006. – № 1 (3).

6. Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.Л., Мужейник Е.Л. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. – М.: «Медпрактика-М», 2011. – 468 с.

7. Клочкова Т.Г., Евтушенко В.И. Роль цитомегаловируса человека в патогенезе опухолевого роста и агрессивности рака предстательной железы // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 58. – № 1. – С. 33–40.

8. Cinatl J.Jr., Bittoova M., Margraf S. Cytomegalovirus infection decreases expression of thrombospondin-1 and -2 in cultured human retinal glial cells: effects of antiviral agents // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 182. – P. 643–651.

9. Michaelis M., Baumgarten P., Mittelbron M. Oncomodulation by human cytomegalovirus: novel clinical findings open new roads // Med. Microbiol. Immunol. – 2011. – Vol. 200. – P. 1–5.

References

1. Ashrafjan L.A., Kiselev V.I., Mujzhnek E.L. Patogeneticheskaja profilaktika raka reproductivnyh organov. M.: Molodajagvardija, 2009. 171 p.

2. Babaeva N.A. Gormonal'nyji infekcionnyj faktory kancerogeneza organov zhenskoj reproductivnoj sistemy. Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2013. 28 p.

3. Basova I.O. Znachimost' infekcionnogo faktora imetabolitovj estrogenov (16a-ON/2-ON) v patogeneze raka jendometrija v postmenopauze: Avtoref. dis. kand. med. nauk. Moskva, 2008. 29 p.

4. Bershtejn L.M., Maksimov S.Ja., Danilova M.A., Gershfel'd Je.D., Bojarkina M.P., Hadzhimba A.S., Kovalevskij A.Ju., Turkevich E.A., Meshkova I.E. Sravnenie jeffektov ingibirovanija aromatazy imetformina pri ih neoad'juvantnom primeneniiu bol'nyh rakom jendometrija Voprosy onkologii. 2011. T.57. no. 6. pp. 737–741.

5. Gurcevich V.Je. Onkogennye virusy cheloveka: otlatentnogo virusono sitel'stva do vzniknovenija opuholi Informacionnyj bjulleten' «pervichnaja profilaktika raka».2006. no. 1 (3).

6. Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanjan A.L., Muzhejnek E.L. Giperplasticheskie processy organov zhenskoj reproductivnoj sistemy: teorijaipraktika. M.: «Medpraktika-M», 2011. 468 p.

7. Klochkova T.G., Evtushenko V.I. Rol'citomegalovirusa cheloveka v patogeneze opuhole v ogorostaiaj ressvnostiraka predstatel'noj zhelezy Voprosy onkologii.2011. T58. no. 1. pp. 33–40.

8. Cinatl J.Jr., Bittoova M., Margraf S. Cytomegalovirus infection decreases expression of thrombospondin-1 and -2 in cultured human retinal glial cells: effects of antiviral agents J. Infect. Dis. 2000. Vol.182. pp. 643–651.

9. Michaelis M., Baumgarten P., Mittelbron M. Oncomodulation by human cytomegalovirus: novel clinical findings open new roads // Med. Microbiol Immunol. 2011. Vol. 200. pp. 1–5.

Рецензенты:

Каймакчи О.Ю., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону;

Николаева Н.В., д.м.н., ассистент кафедры онкологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 04.04.2014.