

Шанишвили Екатерина Валерьевна

канд. мед. наук., врач-онколог

ГБУЗ «Магаданский областной
онкологический диспансер»

г. Магадан, Магаданская область

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКИЕ И БИОХИМИЧЕСКИЕ ПАРАЛЛЕЛИ В ОПУХОЛЯХ ЭНДОМЕТРИЯ

Аннотация: в 31 случае опухоли эндометрия изучена экспрессия онкосупрессорного протеина p53, про- и антиапоптотических белков Bax и Bcl-2, а также рецепторов эстрогенов и прогестерона и плотность микрососудов в опухолях иммуногистохимическими методами. В этих же опухолях была оценена активность ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов (ароматазы, стероид сульфатазы, суммарной эстроген 2/4-гидроксилазной активности, катехол-О-метилтрансфераза и глутатион-S-трансфераза) радиометрическими, радиоферментативными и спектрофотометрическими методами. Проведенное исследование показало наличие взаимосвязи между экспрессией антиапоптотического протеина Bcl-2, интенсивностью неоангиогенеза, экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона и активностью стероид сульфатазы в злокачественных новообразованиях эндометрия. Результаты являются основой для дальнейших исследований, посвященных индивидуальному прогнозированию течения рака эндометрия и формированию группы повышенного риска на основании определения комплекса иммуногистохимических маркеров и активности некоторых ферментов метаболизма эстрогенов.

Ключевые слова: рак, эндометрий, метаболизм эстрогенов, иммуногистохимия.

Томский НИИ онкологии, г. Томск

Проблема патогенеза предрака и рака эндометрия в течение многих лет ассоциируется с развитием «эстрогенной теории» [1; 15; 18]. Особую актуальность

представляют исследования, посвященные изучению активности ферментов метаболизма эстрогенов во взаимосвязи с экспрессией белков-регуляторов клеточного цикла, апоптоза, пролиферации и ангиогенеза в малигнизированном эндометрии для понимания их роли в патогенезе рака эндометрия [2; 17; 19]. Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение экспрессии маркеров апоптоза, неоангиогенеза и p53 во взаимосвязи с экспрессией рецепторов стероидных гормонов и активностью ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов в опухолях эндометрия.

Материал и методы. В 31 случае опухоли эндометрия изучена экспрессия онкосупрессорного протеина p53, про- и антиапоптотических белков Вах и Vcl-2, а также рецепторов эстрогенов и прогестерона. Проводилась оценка ангиогенеза в опухоли путем подсчета количества микрососудов, окрашенных антителами к эндотелиальным клеткам (CD31). В этих же опухолях была оценена активность ферментов метаболизма эстрогенов (ароматазы, стероид сульфатазы, суммарной эстроген 2/4-гидроксилазной активности, катехол-О-метилтрансфераза и глутатион-S- трансфераза). Средний возраст пациенток составил $58,1 \pm 2,1$ лет. Иммуногистохимические исследования проводили пероксидазно-антипероксидазным методом по традиционной методике.

Результаты и обсуждение. По результатам иммуногистохимического окрашивания срезов на протоонкоген Vcl-2 вся группа больных раком эндометрия была разбита на 2 подгруппы – с экспрессией Vcl-2 (Vcl-2 – позитивные опухоли, n = 19) и Vcl-2-негативные опухоли (n = 12). Исследование показало, что Vcl-2-позитивных и Vcl-2-негативных опухолях эндометрия примерно с одинаковой частотой выявлена умеренная и высокая экспрессия Вах. Примерно в трети опухолей, как Vcl-2-позитивных, так и Vcl-2-негативных выявлен мутантный p53. В Vcl-2- позитивных опухолях преимущественно выявлялась высокоразвитая сеть кровеносных сосудов (более чем в 73% случаев). В то время как в Vcl-2- негативных опухолях эндометрия в основном выявлялась низкая плотность сосудов. Опухоли, экспрессировавшие Vcl-2, как правило, содержали рецепторы проге-

стерона в отличие от Vcl-2 негативных опухолей эндометрия. При изучении активности ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов было выявлено, что в Vcl-2-позитивных активность стероид сульфатазы была статистически значимо выше по сравнению с Vcl-2-негативными опухолями.

Полученные данные свидетельствуют, что неоангиогенез и апоптоз в опухолях эндометрия тесно связаны с активностью фермента синтеза эстрогенов стероид сульфатазой, а также с наличием рецепторов эстрогенов и прогестерона в опухоли. В опухолях, экспрессирующие Vcl-2, как правило, выявлялась умеренная или высокая плотность микрососудов, что по данным ряда авторов ассоциируется с худшим прогнозом для пациентов [3; 6; 14; 18]. Кроме того, в этих опухолях интенсивность стероид сульфатаза-зависимого пути была выше, чем в Vcl-2 негативных опухолях. Эстрогены для большинства опухолей эндометрия являются митогенами, кроме того, доказан прямой генотоксический эффект эстрогенных метаболитов [4; 8; 9]. Vcl-2-позитивные опухоли в основном несли рецепторы прогестерона, однако в отношении рецепторов эстрогенов картина была мозаичной и большинство опухолей не экспрессировали рецепторы эстрогенов. Отсутствие рецепторов эстрогенов в эндометриоидной аденокарциноме тела матки сопровождается нарастанием рецидивов с 12,7% до 29% и, в целом, связано с более неблагоприятным прогнозом [10; 12; 13]. Таким образом, в 31 опухоли эндометрия изучена экспрессия онкосупрессорного протеина p53, про- и антиапоптотических белков Вах и Vcl-2, а также рецепторов эстрогенов и прогестерона и плотность микрососудов в опухолях иммуногистохимическими методами. В этих же опухолях была оценена активность ферментов синтеза и метаболизма эстрогенов (ароматазы, стероид сульфатазы, суммарной эстроген 2/4-гидроксилазной активности, катехол-О-метилтрансфераза и глутатион-S-трансфераза) радиометрическими, радиоферментативными и спектрофотометрическими методами [5; 7; 11]. Проведенное исследование показало наличие взаимосвязи между экспрессией антиапоптотического протеина Vcl-2, интенсивностью неоангиогенеза, экспрессией рецепторов эстрогенов и прогестерона и активностью

стероид сульфатазы в злокачественных новообразованиях эндометрия. Результаты являются основой для дальнейших исследований, посвященных индивидуальному прогнозированию течения рака эндометрия и формированию группы повышенного риска на основании определения комплекса иммуногистохимических маркеров и активности некоторых ферментов метаболизма эстрогенов.

Список литературы

1. Белобородова Э.И. Структурно-функциональное поражение миокарда у больных хроническим вирусным гепатитом / Э.И. Белобородова, И.П. Челнова, Е.В. Белобородова [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2010. – Т. 25. – №3–1. – С. 33–38.

2. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.

3. Бочкарева Н.В. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №5. – С. 71–77.

4. Бочкарева Н.В. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия / Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №3. – С. 86–93.

5. Вершинина Е.О. Качество жизни пациентов с электрокардиостимуляторами, имплантированными по поводу брадиаритмий / Е.О. Вершинина, А.Н. Репин, С.В. Попов [и др.] // Вестник аритмологии. – 2010. – №60. – С. 54–58.

6. Кравец Е.Б. Метаболический синдром – взгляд эндокринолога / Е.Б. Кравец, Л.И. Тюкалова, Н.П. Гарганеева [и др.]. – Томск, 2008.

7. Кобалава Ж.Д. Результаты Российской научно-практической программы Аргус 2: возможности улучшения контроля артериальной гипертензии путем рационального использования диуретиков / Ж.Д. Кобалава, Ю.В. Котовская, С.В. Виллевальде [и др.] // Лечебное дело. – 2007. – №3. – С. 60–67.

8. Коломиец Л.А. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Н.Г. Крицкая [и др.]. – Томск, 2003.
9. Коломиец Л.А. Рак эндометрия и метаболический синдром / Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева, А.Л. Чернышова; Российская академия медицинских наук, Сибирское отделение, Научно-исследовательский институт онкологии. – Томск, 2010.
10. Кондакова И.В. Химотрипсинподобная активность и субъединичный состав протеасом в злокачественных опухолях человека / И.В. Кондакова, Л.В. Спирина, В.Д. Коваль [и др.] // Молекулярная биология. – 2014. – Т. 48. – №3. – С. 444.
11. Мамонтова Н.С. Определение активности каталазы у больных хроническим алкоголизмом / Н.С. Мамонтова, Э.И. Белобородова, Л.И. Тюкалова // Терапевтический архив. – 1994. – Т. 66. – №2. – С. 60–63.
12. Посохов И.Н. Вероятность тромбоэмболии легочной артерии у пациентов с имплантированными электрокардиостимуляторами по ретроспективной клинической оценке / И.Н. Посохов, Л.И. Тюкалова, Е.Е. Васильченко [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 14–17.
13. Спирина Л.В. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.А. Усынин [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 23–25.
14. Спирина Л.В. Регуляция инсулиноподобных факторов роста и NF- и в протеасомной системе при раке эндометрия / Л.В. Спирина, Н.В. Бочкарева, И.В. Кондакова [и др.] // Молекулярная биология. – 2012. – Т. 46. – №3. – С. 452.
15. Спирина Л.В. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.А. Усынин [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 23–25.
16. Спирина Л.В. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова,

Л.А. Коломиец [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – №4. – С. 64–68.

17. Спирина Л.В. Активность протеасом и их субъединичный состав при гиперпластических процессах и раке эндометрия / Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Л.А. Коломиец [и др.] // Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. – №4. – С. 64–68.

18. Тюкалова Л.И. Роль описторхоза в развитии вторичной нейроциркуляторной дистонии и метаболических изменений миокарда / Л.И. Тюкалова, И.Н. Посохов, Э.И. Белобородова [и др.] // Терапевтический архив. – 2001. – Т. 73. – №11. – С. 81–83.

19. Тюкалова Л.И. Структурно-функциональное поражение сердечно-сосудистой системы при хроническом описторхозе: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1999.

20. Чернышова А.Л. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – №5. – С. 68–74.

21. Чернышева А.Л. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышева, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая [и др.] // Российский онкологический журнал. – 2005. – №3. – С. 22–25.

22. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышева, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 37–40.

23. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. – Томск, 2009.

24. Чернышова А.Л. Органосохраняющее лечение при инвазивном раке шейки матки / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, С.Э. Красильников // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – №2. – С. 72–78.

25. Чернышова А.Л. Определение сторожевых лимфатических узлов при хирургическом лечении рака шейки матки / А.Л. Чернышова, А.Ю. Ляпунов, Л.А. Коломиец // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – №3. – С. 28–33.

26. Чернышова А.Л. Прогноз и особенности клинического течения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома: Дис. ... д-ра мед. наук / ГУ «Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН». – Томск, 2009.

27. Чернышова А.Л. Иммуногистохимические критерии прогноза при раке эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.В. Бочкарева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №1. – С. 79–84.

28. Чернышова А.Л. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия / А.Л. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2005. – Т. 25. – №3. – С. 37–40.

29. Чернышова А.Л. Роль опухолевого маркера СА-125 в выявлении рецидива рака яичников и определения тактики лечения / А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – №3. – С. 34–37.

30. Чернышова А.Л. Оптимизация выбора адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии / А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, А.А. Затолокина // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – №6. – С. 54–59.

31. Чернышова А.Л. Выбор адъювантной лучевой терапии у больных раком тела матки I стадии / А.Л. Чернышова, Ж.А. Старцева, А.А. Затолокина // Сибирский научный медицинский журнал. – 2014. – Т. 34. – №5. – С. 67–72.