

ГОРМОНАЛЬНЫЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЯИЧНИКА И СПОСОБЫ ЕГО МОДЕЛИРОВАНИЯ

Д.В.Шамрай, Н.А.Мельник, Ю.Б.Чайковский

*Кафедра гистологии и эмбриологии (зав. – чл.-кор. АМН України, проф. Ю.Б.Чайковский)
Национального медицинского университета имени А.А.Богомольца, г. Киев*

ГОРМОНАЛЬНИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЯЄЧНИКА І МЕТОДИ ЙОГО МОДЕЛЮВАННЯ

Резюме. Описані основні види гомеостатичної недостатності, типи гормонального канцерогенезу, проаналізовані методики моделювання гормонального канцерогенезу яєчника і фактори, що впливають на ріст та розвиток трансплантованого в селезінку яєчника.

Ключові слова: гормональний канцерогенез, рак яєчника.

Среди всех случаев гинекологического рака опухоли яичников (ОЯ) занимают 25 % (по Украине – 4039 новых случаев заболевания в 2004 году) и являются наиболее частой причиной смерти среди онкогинекологических больных (2441 умершая в 2004 году) [1, 2]. Более 34% из них не проживают и года с момента установления диагноза, что обусловлено следующим факторами: 1) больные поступают на лечение преимущественно на III и IV стадии болезни (субъективно бессимптомное течение, наличие нетипичных проявлений болезни); 2) крайне быстрое клиническое течение, проявляющееся нарастанием степени злокачественности опухоли и ранним началом имплантационного, лимфогенного и гематогенного метастазирования. Диагностика рака яичников (Яч) представляет большие трудности, особенно ранняя диагностика, поэтому в настоящее время основная проблема состоит в том, чтобы вовремя выявить злокачественный процесс в придатках матки на стадии доброкачественных и предраковых опухолей. Лечение рака Яч также является сложным процессом, который обязательно включает в себя химиотерапию, оперативное вмешательство, а также может включать лучевую, иммуно- и гормонотерапию [3].

Вопросы этиологии и патогенеза ОЯ окончательно не решены. М.Ф.Глазунов (1961) по этому поводу отмечал, что приходится изучать не ОЯ, а "опухоли в яичнике". По современным представлениям [3], в основе их развития лежат

следующие факторы: 1) нарушение обменных процессов (повышение содержания в крови холестерина); 2) дисгормональные расстройства (гиперэстрогения, нарушения гипоталамо-гипофизарной системы); 3) расстройства компенсаторных механизмов (чрезмерная ароматизация [конверсия] андрогенов в эстрогены в жировой и мышечной тканях и коже, повышение гонадотропной активности гипофиза (Гф) в период менопаузы и полового созревания); 4) нарушение иммунологических механизмов; 5) генетическая предрасположенность (отягощенная онкологическая наследственность).

Гормональный канцерогенез. В.М.Дильман (1974) описал 3 основных типа возникновения гомеостатической недостаточности: 1) периферический тип, обусловленный снижением уровня гормона периферической эндокринной железы; 2) дисфункциональный тип гомеостатической недостаточности, обусловленный качественными сдвигами в спектре секретируемых гормонов (дефекты в ферментных системах, обеспечивающих гидроксигирование кортикостероидов при врожденном надпочечниковом гирсутизме). В данном случае синтезируемые в норме кортикостероиды не обладают достаточным тормозным воздействием на гипоталамус, что обуславливает повышение активности гипоталамо-гипофизарной системы; 3) центральный тип, обусловленный повышением порога чувствительности гипоталамуса к регулирующим воздействиям (болезнь Иценко-Кушинга,

при которой возросший уровень кортизола в крови не приводит к торможению продукции адренокортикотропного гормона через гипоталамус и Гф, вследствие чего дисбалансированная система не возвращается к равновесию).

Необходимо отметить, что функциональное состояние трех систем (система регуляции репродуктивной функции, система регуляции энергетического обмена и система адаптации) подвергается наибольшим возрастным изменениям, а так как эстрогены оказывают не последнее воздействие на функционирование именно этих систем (понижают активность симпатoadреноваляной системы, инсулинорезистентность, уменьшают количество липопротеинов низкой плотности в крови, задерживают азот, воду, соли в организме), актуализируется проблема гормонального канцерогенеза и роль эстрогенов в этом процессе (В.М.Дильман, 1974). Существует два типа гормонального канцерогенеза: промоторный (физиологический) и генотоксический. Первый ассоциируется с "усиленной гормональной стимуляцией" (гормон действует как фактор, создающий условия для увеличения числа опухолевых клеток). Для второго характерны усиление образования в процессе метаболизма гормонов (например, конверсия эстрогенов в реактивные интермедиаты типа хинонов и семихинонов, и катехолэстрогены), свободных радикалов, связанное с этим окислительное повреждение клеточных мембран, формирование ковалентных аддуктов ДНК с гормонами, ослабление репарации ДНК [4].

Экспериментальный подход к изучению проблемы гормонального канцерогенеза и рака яичника в частности. Существует 6 основных экспериментальных моделей ОЯ (М.А.Уколова, 1972): 1. Воздействие ионизирующей радиации (Е.А.Ирд, 1966). Эксперименты показали, что возникающие ОЯ представляют собой лютеомы, гранулезоклеточные опухоли и тубулярные аденомы (J.Furth, 1936). Выяснены оптимальные дозы и время облучения животных. И.Д.Нечаева (1956) назвала общее облучение неполовозрелых животных "безотказным методом" получения экспериментальных ОЯ у мышей (вероятность 95%). 2. Кастрация с трансплантацией одного Яч во внутренние органы (селезенку, поджелудочную железу, почку, печень). В.Zondek (1938) установил факт инактивации фолликулина в организме, предположи-

тельно в печени. Такие же данные были получены относительно синтетического эстрогенного препарата диэтилстильбэстрола: если препарат проходил через сердечно-легочный круг, инактивации эстрогенов не наблюдалось (выявляли их в моче и экстрактах органов); когда же препарат поступал в печень (система v. portae hepatis), происходила его инактивация. Кроме того, А.С.Ефимов [5] и другие эндокринологи считают, что часть эстрогенов превращается в печени в глюкурониды и сульфаты и выделяется с желчью и мочой. На этом основывается метод трансплантации Яч в брыжейку кастрированных крыс (Е.А.Ирд, 1966), под капсулу селезенки (M.S.Biskind, G.R.Biskind, 1944) с целью индукции опухоли. В обоих методах у животных не возникало течи, так как эстрогены инактивировались в печени и уже не доходили до матки и влагалища (данные на основе взятия мазков). Идея M.S.Biskind (1944) заключалась в том, чтобы освободить Гф от тормозящего действия эстрогенов путем кастрации животных, а затем, оставив трансплантат в селезенке, создать условия для гиперплазии его тканей под влиянием стимуляции гонадотропинами. Через 11 мес. у 9 крыс взят материал и получен следующий результат: у 5 крыс развились гранулезоклеточные опухоли, у 4 наблюдалось разрастание теки [6]. Методика M.S.Biskind в дальнейшем была модифицирована (П.Н.Снегирев, В.К.Гончарова, 1960). Е.А.Ирд (1966), исследуя фолликулярные кисты, добилась развития трансплантата в мышце бедра. У 30% животных Яч рассасывался, у остальных через 4-5 мес. возникали кисты с прозрачным секретом, размером 0,5-2 мм в диаметре, желтые тела отсутствовали. На этом фоне у животных наблюдалась постоянная течка (гормонально активная киста на 5-м мес. после начала эксперимента). Опыты Смирновой и Лазарева (цит. по М.А.Уколовой, 1972) позволили сделать вывод о стойкости нарушений в гипоталамо-гипофизарно-овариальной системе. 3. Субтотальная кастрация. Некоторые ученые отмечали развитие ОЯ, сходных по своему строению с опухолями Бреннера у женщин. Е.А.Ирд (1966) получала путем частичной и субтотальной кастрации фолликулярные кисты Яч. 4. Перевязка сосудистой ножки яичника. В экспериментах ОЯ развивались в 40-65 % случаев, что связано с нарушением не столько кровоснабжения, сколько иннервации ор-

гана. Данная модель представляет особый интерес, поскольку опухоли развиваются на месте естественного расположения Яч (М.А.Уколова, 1972). 5. Воздействие химическими канцерогенами. В данном случае получали гранулезоклеточные опухоли и множественные кисты, которые обладали эстрогенной активностью, с помощью диметилбензантрацена (М.А.Уколова, 1972). 6. Перевивка первичных опухолей яичника. R.Iglesias проводил перевивку спонтанных ОЯ внутривнутрибрюшинно и подкожно, микроскопически эта опухоль оказалась саркомой Яч. J.Furth перевивал опухоли, которые развивались после облучения: гранулезоклеточные, лютеомы, тубулярные аденомы, саркомы, эндотелиомы (М.А.Уколова, 1972).

Факторы, влияющие на рост и развитие трансплантированного яичника. 1. Денервация (О.В.Волкова, 1971; М.А.Уколова, 1972). 2. Травмирование тканей Яч при пересадке и приживление после операции. На 1-3 день формируется обширная зона некроза, живыми остаются немногочисленные периферические клетки. На 6-й день дегенеративные процессы сменяются пролиферативными с замещением зоны некроза, началом лютеинизации атретических фолликулов (М.А.Уколова, 1972). 3. Комплексные гормональные нарушения, связанные с изменением функциональной активности Гф (Ю.Н.Бордюшков и др., 1965). 4. Первоначальный недостаток эстрогенов. 5. Микроокружение трансплантата после операции. 6. Фаза эстрального цикла (М.А.Уколова, 1972).

Важную роль в развитии ОЯ из внутриселезеночных трансплантатов играют гонадотропные гормоны Гф. При трансплантации передней доли Гф под кожу других мышей той же линии отмечен ускоренный рост селезеночных трансплантатов Яч, в результате чего опухоли появлялись раньше (М.А.Уколова, 1972). Быстрый рост ОЯ наблюдался при трансплантации кусочка Яч вместе с кусочком Гф в переднюю камеру глаза кастрированных крыс (S.Kullander, 1960). M.S.Biskind, G.R.Biskind (1944) продемонстрировали подобные результаты с помощью длительного введения лютеинизирующего гормона и сыворотки жеребых кобыл крысам с трансплантатами в селезенке. Опухоли появлялись на 40-150 дней раньше. Ch.A.Ely (1959) вводил антигонадотропную сыворотку мышам с трансплантатами в селезенке с 1-го по

28-й день после трансплантации и показал, что их развитие прекращается. Когда же Ch.A.Ely (1959) вводил антисыворотку с 455-го дня после трансплантации, это не помешало развиваться гранулезоклеточным опухолям (автономность роста). В пользу значения гонадотропных гормонов Гф для развития трансплантата указывают данные о рассасывании трансплантатов и образующихся из них опухолях под влиянием гипофизэктомии (M.S.Biskind, G.R.Biskind, 1944). Однако S.Kullander (1960) определил, что если провести гипофизэктомию спустя 6 мес. после операции, то погибают лютеиновые клетки трансплантата, а клетки гранулезы остаются жизнеспособными. Данная серия опытов показала зависимость роста трансплантата от гонадотропных гормонов на ранних стадиях. Что касается более поздних этапов, когда идет процесс опухолевого превращения Яч, то здесь значение гонадотропных гормонов становится все меньшим. Видимо, клетки приобретают свойства любых опухолевых клеток и необходимость в специфической стимуляции отпадает (Е.Д.Черствой и др., 1998). Однако вопрос о канцерогенности гонадотропных гормонов остается открытым, ведь не удалось получить ОЯ в эксперименте простым введением гонадотропинов, что объясняется антигенными свойствами этих гормонов (М.А.Уколова, 1972). Более того, существуют и противоречивые данные Ю.Н.Бордюшкова (1962), который вводил животным гомогенат передней доли Гф взрослых крыс. При этом выяснилось, что вес трансплантатов не только не увеличивался, но даже уменьшался. В этих опытах не только длительное (в течение месяца), но и кратковременное (в течение 3 дней) введение взвеси передней доли Гф не вызывало стимуляции роста тканей Яч, когда антигонадотропная иммунная реакция еще не могла развиваться. Предполагалось, что селезенка обладает антигонадотропной активностью. С этой целью были проведены опыты на 3 группах крыс, которым пересаживалась часть Яч не только в селезенку, но и в печень, и почку. Затем крысам дважды в день в течение 3 дней вводили гомогенат Гф (М.А.Уколова, 1972). В результате трансплантаты в печени и почке были в несколько раз крупнее, чем трансплантаты в селезенке, но механизм именно антигонадотропной активности селезенки до сих пор остается загадкой. Таким образом, опыты свидетельствуют

о том, что низкий уровень гонадотропинов не препятствует росту трансплантата в отличие от чрезмерно высокого.

Возможно, чередование деструктивных и пролиферативных процессов трансплантата способствовало его перерождению. Отмечалось то повышение, то резкое понижение секреторной активности базофильных клеток Гф, которые ответственны за секрецию гонадотропинов, тиреотропинов, адренкортикотропинов (Ю.Н.Бордюшков и др., 1965). В период 90-120 дней усиливалась секреторная активность ацидофильных клеток (синтез соматотропина и пролактина). Недостаток эстрогенов, создаваемый кастрацией и переносом Яч в селезенку, изменяет не только гонадотропную деятельность Гф, но через гипоталамо-гипофизарную систему нарушает продукцию других тропных гормонов.

Сформулированная выше теория о значении невысокого, но постоянного уровня продукции гонадотропинов для развития трансплантата Яч идет в разрез с данными о неоднократном изменении секреторной активности аденогипофиза (таблица). Более того, существуют данные о рассасывании трансплантатов в условиях электрической стимуляции гипоталамуса, т. е. постоянной гонадотропной активности.

Эстрогены оказывают вспомогательное влияние на рост трансплантата, а именно: 1) резкое уменьшение их секреции приводит к компенсаторной реакции со стороны гипоталамо-гипофизарной системы; 2) трансплантация Яч снижает его способность продуцировать эстрогены, следовательно снижается внутрияичниковая концентрация эстрогенов (нарушается паракринная регуляция органа). Нарушенная

Таблица

Изменение клеточного состава передней доли гипофиза во время роста трансплантата яичника в селезенке (M.S.Biskind, G.R.Biskind, 1944)

Срок	Гипофиз	Яичник, трансплантированный в селезенку
3 дня	Увеличение количества ацидофильных клеток	Дегенеративные процессы
6-20 дней	Увеличение количества ацидофилов, появление клеток кастрации и фолликулостимулирующих гонадотропоцитов, уменьшение количества лютеинизирующих гонадотропоцитов	Дегенеративные процессы сменяются пролиферативными, лютеинизация атретических фолликулов и образование желтых тел
20-60 дней	Без изменений	Лютеинизация, разрастание и формирование желтых тел
90-120 дней	Исчезают клетки кастрации, большое количество ацидофилов и лютеотропоцитов	Гипертрофия желтых тел
150-180 дней	Уменьшение секреторной активности аденогипофиза	Жировой некроз лютеоцитов, гипертрофия желтых тел, разрастание соединительной ткани, задержка роста трансплантата
180-240 дней	Возобновление секреции ацидофилов и базофилов гипофиза	Атипичный тканевой лютеиновый комплекс, признаки опухолевого перерождения (полиморфизм величины и формы клеток, увеличение размеров ядер и их гиперхромность, появление крупных двухядерных клеток)
365-395 дней	Уменьшение секреции ацидофильных и базофильных клеток	Опухоль (лютеомы)
395-430 дней	Возобновление секреторной деятельности базофильных клеток (лютеинизирующих гонадотропоцитов)	Гранулезоклеточные опухоли, текомы, опухоли смешанного строения

паракринна регуляція не може відновитися вповні до значительної гіпертрофії трансплантата, так як в це час більша частина естрогенів інактивується печінкою. Коли ж гіпертрофована тканина Яч секретує все більше кількість естрогенів, вони генотоксично впливають на трансплантат (утворення вільних радикалів, окислювальне пошкодження клітинних мембран, ослаблення репарації ДНК), сприяючи його переродженню [4].

Л.А.Чудновський (1964) на основі збереження овуляції в Яч після пошкодження його зв'язей з нервовою системою зробив висновок, що таке пошкодження перешкоджає нормальному використанню Яч знаходяться в крові гормонів Гф. Відомо, що в регуляції гіпоталамо-

гіпофізарної системою функції Яч важливу роль займають гістамін, норадреналін, ацетилхолін, адреналін, серотонін, деякі простагландини, ендogenous опіоїди [7]. Відношення цих речовин значно змінюється при денервації Яч, зміні його мікроокруження.

Таким чином, гормональний канцерогенез буває двох типів: промоторний і генотоксичний. На гормональний канцерогенез Яч в експерименті в першу чергу впливають гонадотропіни і естрогени, важливу роль грає мікроокруження і денервація. Однак питання гормонального канцерогенезу потребує подальшого вивчення на рівні клітинного переродження, стану рецепторного апарату клітин Яч, ролі нервової системи в розвитку пухли, конкретизації переходу предрак-рак.

Література

1. Білинський Б.Т. Онкологія // Білинський Б.Т., Стернюк Ю.М., Шпарик Я.В. – Львів: Мед. світ, 1998. – 320 с.
2. Рак в Україні 2004-2005, захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби // Бюл. нац. канцер-реєстру. – № 7.- К., 2006.
3. Павлова Т.Д. Онкогінекологія / Павлова Т.Д., Князева М.В., Прокопюк А.В. - Харків: Каравелла, 2006. – 364 с.
4. Карташов С.М. Гормональний канцерогенез і рецептори стероїдних гормонів при раку яєчника / С.М.Карташов // *Международ. мед. ж.* – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 69-71.
5. Ефимов А.С. Ендокринологія / Ефимов А.С., Боднар П.Н., Зелінський Б.А. – К., 1983. – 327 с.
6. Патологічна фізіологія / під ред. Н.Н.Зайко, Ю.В.Быця. – М.: МЕДпресс-інформ, 2002. – 647 с.
7. Гормодіагностика патології репродуктивної системи / [Зябливцев С.В., Сіяченко О.В., Бочарова Е.А., Чернобрицев П.А.] – Донецьк: Каїтан, 2009. – 375 с.

ГОРМОНАЛЬНИЙ КАНЦЕРОГЕНЕЗ ЯЄЧНИКА І СПОСОБИ ЕГО МОДЕЛЮВАННЯ

Резюме. Описані основні види гомеостатичної недостаточності, типи гормонального канцерогенезу, проведено аналіз методик моделювання гормонального канцерогенезу яєчника, факторів, впливаючих на ріст і розвиток трансплантованого в селезінку яєчника.

Ключові слова: гормональний канцерогенез, рак яєчника.

HORMONAL CARCINOGENESIS OF THE OVARY AND ITS MODELING METHODS

Abstract. The authors have described the principal types of the homeostatic insufficiency, types of hormonal carcinogenesis, they also have carried out an analysis of techniques of simulating hormonal carcinogenesis of the ovary, the factors influencing on the growth and development of a transplanted ovary into the spleen.

Key words: hormonal carcinogenesis, ovarian carcinoma.

O.O.Bohomolets National Medical University (Kyiv)

Надійшла 05.03.2010 р.

Рецензент – д. мед. н. Л.Я.Федонюк (Чернівці)