

Особенности метаболизма эстрогенов и их влияние на репродуктивное здоровье у больных пограничными опухолями яичников

Н.А. Чугунова¹, Л.В. Покуль^{1,2}

¹ФГБУ «Новороссийский клинический центр ФМБА», Новороссийск
²РУДН, Москва

В работе рассмотрены особенности секреции метаболитов эстрогенов у больных пограничными эпителиальными серозными и муцинозными опухолями яичников, а также влияние выраженности гидроксирования на формирование репродуктивного здоровья больных. *Цель.* Изучить секрецию метаболитов эстрогенов с последующей оценкой репродуктивного здоровья у больных пограничными эпителиальными опухолями яичников (ПОЯ). *Материалы и методы.* Проспективное сплошное когортное исследование, включающее 215 больных. Средний возраст больных составил $40,9 \pm 5,7$ лет. Все больные разделены на три группы: группа I (n=53) – пациенты с эпителиальными пограничными серозными опухолями яичников; группа II (n=65) – пациенты с эпителиальными пограничными муцинозными опухолями яичников; группа III (n=97) – пациенты с доброкачественными цистаденомами яичников. Количественная оценка соотношения метаболитов эстрогенов в первой порции утренней мочи в фолликулярную фазу (2-гидроксиэстрогена/16 α -гидроксиэстрогена) проведена на основе твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа 3 раза: перед хирургическим лечением; через 6 и через 12 мес. Состояние эндометрия оценено после вакуум-аспирации эндометрия с применением атрауматических аспирационных кюреток в лютеиновую фазу цикла через 12 мес. после оперативного лечения. *Результаты.* Перед операцией медианные показатели 2-ОНЕ1 наиболее были выражены в группе больных в группе III. Отмечен достоверно больший уровень 16 α -ОНЕ1 больных в группах I и II в сравнении с группой III ($p < 0,0001$). Имеется достоверное преобладание 16 α -ОНЕ1 в группе I по сравнению с группой II. Через 6 мес. в целом во всех группах уровень 2-ОНЕ1 не изменен (но преобладал в группе III, $p < 0,02$), тогда как 16 α -ОНЕ1 уменьшился по сравнению с исходными данными ($p < 0,0001$). Также концентрация 16 α -ОНЕ1 уменьшилась в группе III по сравнению с группами I и II ($p < 0,0001$). Спустя 12 мес. после оперативного лечения отмечено достоверное снижение обоих дериватов во всех группах ($p < 0,0001$), с сохраняющейся высокой секрецией 16 α -ОНЕ1 в среде пациентов с ПОЯ ($p < 0,0001$). При этом также особенностью определился факт преобладания 16 α -гидроксиэстрогена в группе I в сравнении с больными группы II. При сравнительном изучении показателей 2-ОНЕ1 определено его устойчивое преобладание в

группе III над группами I и II ($p < 0,0001$). Гиперпластические процессы в эндометрии наиболее характерны у больных пограничными эпителиальными опухолями яичников (группа I и II), в особенности серозной структуры (группа I). Однако тяжелые формы болезни, такие как «комплексная гиперплазия без атипии» и «сложная гиперплазия с атипией» более часто встречаются в среде больных пограничными муцинозными опухолями яичников (группа II). Секреторная трансформация эндометрия в группах ПОЯ встречалась с частотой 17% в группе I и 36% в группе II. *Выводы.* Высокая секреция «агрессивных» форм дериватов эстрогенов – 16 α -ОНЕ1 наиболее представлена в группах больных пограничными эпителиальными серозными и муцинозными опухолями яичников в сравнении с доброкачественными цистаденомами. При этом наибольший индекс патологической пролиферации присутствующим серозными пограничными опухолями яичников. Наибольший удельный вес гиперпластических процессов эндометрия определен в среде больных ПОЯ; с преобладанием простой гиперплазии эндометрия у больных серозными пограничными опухолями яичников, а сложной и комплексной гиперплазии эндометрия – у больных муцинозными пограничными опухолями яичника.

Ключевые слова: пограничные эпителиальные серозные и муцинозные опухоли яичников; доброкачественные цистаденомы яичника, метаболиты эстрогенов, 2-гидроксиэстроген (2-ОНЕ1)/16 α -гидроксиэстроген (16 α -ОНЕ1).

Features of Estrogen Metabolism and Their Effect on Reproductive Health in Patients with Borderline Ovarian Tumors

N.A.Chugunova¹, L.V.Pokul^{1,2}

¹Novorossiysk Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency, Novorossiysk
²RUDN University, Moscow

The article considers the features of estrogen metabolite secretion in patients with borderline epithelial serous and mucinous ovarian tumors, as well as the effect of the severity of hydroxylation on the formation of reproductive health of patients. The aim is to study the secretion of estrogen metabolites with subsequent assessment of reproductive health in patients with borderline epithelial tumors of the ovaries. *Materials and methods.* A prospective continuous cohort study was conducted involving 215 patients. The average age of patients was 40.9 ± 5.7 years. All patients were divided into three groups: group I (n=53) – patients with epithelial borderline serous ovarian tumors; group II (n=65) – patients with epithelial borderline mucinous ovarian tumors; group III (n=97) – patients with benign ovarian cystadenomas. Quantitative assessment of the ratio of estrogen metabolites in the first portion of morning urine to the follicular phase (2-hydroxyestrone/16 α -hydroxyestrone) was carried out 3 times on the basis of a solid-phase (heterogeneous) enzyme-linked immunosorbent assay: before surgical treatment, after 6 months, and after 12 months. The condition of the endometrium was evaluated after vacuum aspiration of the endometrium using atraumatic aspiration curettes in the luteal phase of the cycle in 12 months after surgical treatment. *Results.* Before surgery, the median

values of 2-OHE1 were most pronounced in group III patients. A significantly higher level of 16 α -OHE1 patients was noted in groups I and II in comparison with group III ($p<0.0001$). There is a significant predominance of 16 α -OHE1 in group I compared with group II. After 6 months in general, in all groups, the level of 2-OHE1 was not changed (but prevailed in group III, $p<0.02$), while 16 α -OHE1 decreased compared to the initial data ($p<0.0001$). The concentration of 16 α -OHE1 decreased in group III compared with groups I and II ($p<0.0001$). In 12 months after after surgical treatment, a significant decrease in both derivatives was observed in all groups ($p<0.0001$), with persistently high secretion of 16 α -OHE1 among patients with borderline ovarian tumors ($p<0.0001$). At the same time, the fact that the prevalence of 16 α -hydroxyestrone in group I compared with patients of group II was determined. A comparative study of 2-OHE1 indicators determined its stable predominance in group III over groups I and II ($p<0.0001$). Hyperplastic processes in the endometrium are most characteristic in patients with borderline epithelial tumors of the ovaries (group I and II), especially with the serous structure (group I). However, severe forms of the disease, such as complex hyperplasia without atypia and complex atypical hyperplasia are more common among patients with borderline mucinous ovarian tumors (group II). Secretory transformation of the endometrium in patients with borderline ovarian tumors was found with a frequency of 17% in group I and 36% in group II. *Conclusions.* High secretion of aggressive forms of estrogen derivatives – 16 α -OHE1 is most represented in groups of patients with borderline epithelial serous and mucinous ovarian tumors in comparison with benign cystadenomas. Moreover, the highest index of pathological proliferation is inherent in patients with serous borderline ovarian tumors. The largest specific weight of endometrial hyperplastic processes was determined among patients with borderline ovarian tumors; with the predominance of simple endometrial hyperplasia in patients with serous borderline ovarian tumors, and complex endometrial hyperplasia in patients with mucinous borderline ovarian tumors.

Keywords: borderline epithelial serous and mucinous ovarian tumors; benign ovarian cystadenomas; estrogen metabolites: 2-hydroxyestron (2-OHE1)/16 α -hydroxyestron (16 α -OHE1).

Эстрогены – необходимые стероиды в формировании женского организма и поддержания женского здоровья. Дефицит эстрогенов способствует развитию каскада изменений, вовлекающих в порочный круг соматическую и половую системы. В то же время эстрогены уже давно признаны основным фактором риска развития рака репродуктивных органов женщины. Несмотря на ценность в расчете риска, современные модели прогнозирования, основанные на кумулятивном анализе эстрогенов, не отражают наблюдения и поэтому не всегда моделируемые диапазоны их уровней объясняют патогенетические механизмы возникновения заболевания. При этом необходимо отметить также важную роль эстрогенов в формировании опухолей доброкачественной и пограничной структуры. Принимая во внимание, что пограничные опухоли яичников (ПОЯ) являются «атипичными пролиферирующимися» и поражают с большой частотой молодую когорту женщин, изучение влияния эстрогенов обозначается стратегической концепцией [1, 2]. Репродуктивный потенциал больных ПОЯ часто не реализован, ввиду чего формируется очевидная необходимость в сохранении как менструальной, так и генеративной функции. В литературе описано много

исследований, посвященных патогенетическим механизмам формирования ПОЯ; влиянию метаболитов эстрогенов на формирование злокачественных новообразований репродуктивных органов [1, 3]. Однако стоит признать: до конца не нашли своего освещения проблемы метаболизма эстрогенов у больных ПОЯ; нет на сегодняшний день однозначного алгоритма формирования репродуктивного здоровья у больных после хирургического лечения ПОЯ; остаются открытыми вопросы прогнозирования репродуктивного потенциала у больных ПОЯ. Все вышеизложенное определило цель проведенного исследования: изучить секрецию метаболитов эстрогенов с последующей оценкой репродуктивного здоровья у больных репродуктивного возраста с пограничными эпителиальными опухолями яичников.

Материалы и методы

Перспективное сплошное когортное исследование, проведенное за период с 2014 по 2019 гг., включающее 215 больных пограничными и доброкачественными опухолями яичников, проживающих в Краснодарском крае, республике Адыгея. Средний возраст больных составил 40,9 \pm 5,7 лет. Все больные разделены на три исследовательские группы: группа I (n=53) – пациенты с эпителиальными пограничными серозными опухолями яичников; группа II (n=65) – пациенты с эпителиальными пограничными муцинозными опухолями яичников; группа III (n=97) – пациенты с доброкачественными цистаденомами яичников. Перед началом исследования все больные подписали письменное согласие, соответствующее Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, основам законодательства Российской Федерации «Об охране здоровья граждан, правил проведения клинической практики РФ», приказу Минздрава России № 266 от 19.07.2003 и приказу Росздравнадзора №2325-Пр/06 от 17.07.2006.

Критерии включения: репродуктивный возраст, наличие пограничной опухоли яичников; согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: пере- и постменопаузальный возраст, злокачественные висцеральные заболевания; прогрессирование или рецидив пограничной опухоли яичников; отказ от участия в исследовании и/или участие в другом исследовании.

Исследование прошло в два этапа. На первом этапе всем обследуемым проведено хирургическое лечение ПОЯ и доброкачественных опухолей яичников согласно клиническим рекомендациям по объему лечебных мероприятий, с учетом стадии процесса, в рамках конкретной нозологической формы, утвержденным Министерством здравоохранения РФ [2, 4, 5]. Хирургическое лечение ограничивалось консервативными и ультраконсервативными объемами (аднексэктомия, цистэктомия) с обязательной ревизией органов брюшной полости, малого таза, резекцией большого сальника, биопсией париетальной брюшины, взятием смывов из брюшной полости (хирургическое стадирование). При муцинозном характере ПОЯ и визуальном изменении аппендикса в группе больных II у 13,8% (n=9) произведена аппендэктомия. В гистологическом исследовании удаленных чревобразных отростков данных за распространение ПОЯ не обнаружено. У всех больных пограничными опухолями яичников диагностирована I стадия заболевания, макроскопических изменений в контралатеральном яичнике не выявлено, ввиду чего биопсия второго яичника не проводилась.

На втором этапе исследования проведена количественная оценка соотношения метаболитов эстроге-

Группы	2-ОНЕ1	16-αОНЕ1
I (n=53)	13,1 (11,3–16,4)*	16,6 (13,8–18,5)*, *
II (n=65)	15,4 (12,2–17,0)*	14,4 (11,6–16,6)°, *
III (n=97)	16,3 (13,1–22,6)*, *	11,6 (9,04–13,4)*, °

Примечание. Сравнение U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона: сравнение показателей 2-ОН группы I и группы III – U=3,74, p<0,0002; *сравнение показателей 2-ОН группы II и группы III – U=2,82, p<0,0047; сравнение показателей 16α-ОН группы I и группы III – U=7,4, p<0,0001; °сравнение показателей 16α-ОН группы II и III – U=5,7, p<0,0001; *сравнение показателей 16α-ОН группы I и группы II – U=2,8, p<0,005.

Группы	2-ОНЕ1	16-αОНЕ1
I (n=53)	14,6 (11,0–17,3)*	12,2 (10,7–15,01)*
II (n=65)	14,3 (11,3–17,9)*	12,2 (9,9–15,2)°
III (n=97)	16,3 (11,0–20,7)*, *	9,0 (7,6–10,2)*, °

Примечание. Сравнение U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона: *сравнение показателей 2-ОН группы I и группы III – U=2,4, p<0,02; °сравнение показателей 2-ОН группы II и группы III – U=2,3, p<0,02; *сравнение показателей 16α-ОН группы I и группы III – U=8,1, p<0,0001; °Сравнение показателей 16α-ОН группы II и III – U=7,1, p<0,0001.

Группы	2-ОНЕ1	16α-ОНЕ1
I (n=53)	10,4 (8,3–11,9)*	11,6 (10,0–13,2)*, *
II (n=65)	9,3 (7,7–11,3)*	10,0 (8,0–12,2) °
III (n=97)	13,3 (11,3–15,4)*, *	7,7 (6,4–9,5)*, °, *

Примечание. Сравнение U-критерий Манна–Уитни–Вилкоксона: сравнение показателей 2-ОН группы I и группы III – U=5,3, p<0,0001; *сравнение показателей 2-ОН группы II и группы III – U=6,6, p<0,0001; сравнение показателей 16α-ОН группы I и группы III – U=7,6, p<0,0001; °сравнение показателей 16α-ОН группы II и III – U=5,2, p<0,0001; *сравнение показателей 16α-ОН группы I и II – U=3,0, p<0,003.

нов в первой порции утренней мочи в фолликулярную фазу (2-гидроксиэстрогена/16α-гидроксиэстрогена) (2-ОНЕ1/16-αОНЕ1 набор ESTRAMET 2/16 ELISA (Закрытое акционерное общество «БиоХимМак», г. Москва) на основе твердофазного (гетерогенного) иммуноферментного анализа. Значение уровня метаболитов эстрогенов в моче у здоровых женщин в различные фазы менструального цикла:

- фолликулярная фаза 2-ОНЕ1 – 1,0–13,1 нг/мл; 16α-ОНЕ1 – 0,6–9,9 нг/мл; 2-ОНЕ/16α-ОНЕ1 – 1,65;
- лютеиновая фаза: 2-ОНЕ1 – 1,0–18,2 нг/мл; 16α-ОНЕ1 – 0,6–14,4 нг/мл; 2-ОНЕ/16α-ОНЕ1 – 1,45.

Анализ осуществлен в 3 раунда: на дооперационном этапе, через 6 и 12 мес. после хирургического лечения.

Также на втором этапе, через 12 мес. определяли морфологическое состояние эндометрия, взятого путем вакуум-аспирации эндометрия с применением атравматических аспирационных кюреток «Ripelle de Cornier» (Франция) в лютеиновую фазу цикла.

Математическую обработку реализовывали при помощи медико-биологической программы Biostat-Professional 6.0.

Результаты исследования

Анализ секрета метаболитов эстрогенов в моче больных в исследуемых группах до хирургического лечения представлен в табл. 1. Обращает на себя внимание проявившаяся особенность секрета 2-гидроксиэстрогена (2-ОНЕ1) и 16α-гидроксиэстрогена (16α-ОНЕ1) во всех группах, которая выражалась в высоких коэффициентах, находящихся на верхней границе, либо превышающих ее порог. Так, медианные показатели 2-ОНЕ1 были наиболее выражены в группе больных доброкачественными цистаденомами (группа III), но и в группе I (серозные пограничные опухоли яичника), и в группе II (муцинозные пограничные опухоли яичника) наблюдалась достаточно высокая концентрация данного метаболита. При этом достоверное превышение уровня «антиканце-

рогенного» метаболита 2-ОНЕ1 диагностировалось в группе больных доброкачественными цистаденомами (группа III) по сравнению с группами больных ПОЯ (см. табл. 1). Результаты статистического анализа 16α-ОНЕ1 до операции показали, что концентрация искомого варьировала в интервале 11,6–16,6 нг/мл в целом в группах. Однако отмечен достоверно больший уровень 16α-ОНЕ1 в группах больных пограничными эпителиальными опухолями яичников (группа I и II) в сравнении с группой больных доброкачественными цистаденомами (группа III) (p<0,0001). Определено также преобладание 16α-ОНЕ1 в группе больных серозными пограничными опухолями яичников (группа I) по сравнению с группой муцинозными пограничными опухолями яичников (группа II) (см. табл. 1).

Второй раунд наблюдения проведенный через 6 мес. после хирургического лечения показал индивидуальную особенность метаболизма эстрогенов в группах исследуемых пациентов. В частности, при количественной оценке коэффициентов иммунологического профиля мочи установлено, что величина 2-гидроксиэстрогена, зарегистрированная до операции и спустя 6 мес. как у больных пограничными эпителиальными опухолями яичников (группа I и группа II), так и у больных доброкачественными цистаденомами (группа III), находилась на одном уровне, тогда как секреция 16α-гидроксиэстрогена, обладающего выраженным утеротропным действием, отличалась довольно большим разнообразием, что определило достоверные различия внутри каждой группы по сравнению с исходными данными (p<0,0001 во всех сравнениях).

Наряду с внутригрупповым достоверным снижением показателей 16α-ОНЕ1 стали очевидными и межгрупповые различия. Так, анализ концентрации 16α-ОНЕ1 через 6 мес. зафиксировал уменьшение такового в группе III по сравнению с группами I и II (p<0,0001) (табл. 2).

Таблица 4. Частота выявления патологии эндометрия у больных в группах (абс/%)

Группы	Секреторный эндометрий	Пролиферативный эндометрий	Простая без атипии гиперплазия эндометрия	Комплексная гиперплазия без атипии	Сложная с атипией гиперплазия эндометрия
I (n=53)	9/17,0	3/5,7	29/55,0	5/9,4	7/13,2
II (n=65)	23/35,4	11/17,0	11/17,0	9/14,0	11/17,0
III (n=97)	73/75,3	12/12,4	7/7,2	3/3,1	2/2,1

При сравнении групп отмечен и положительный эффект в динамике уровня 2-ОНЕ1. В частности, его уровень у больных группы III были достоверно выше, чем у больных пограничными опухолями яичников (группа I и II) ($p < 0,02$) (см. табл. 2).

Оценивая численные концентрации гидроксиметаболитов спустя 12 мес. после оперативного лечения, мы отметили снижение их секреции как по сравнению с исходными, так и с показателями, полученными через 6 мес. после хирургического лечения в целом во всех группах. Различия затронули как концентрацию 2-ОНЕ1, так и концентрацию 16 α -ОНЕ1 ($p < 0,0001$ во всех сравнениях). Индивидуальный сравнительный анализ результатов когорты пациентов групп I и II с пограничными эпителиальными серозными и муцинозными опухолями яичников с группой больных III доброкачественными опухолями яичников показал, что сохраняется в высокой степени секреция 16 α -ОНЕ1 в среде пациентов ПОЯ ($p < 0,0001$) (табл. 3). При этом также особенностью определился факт преобладания 16 α -гидроксиэстрогена в группе больных пограничными серозными опухолями яичников (группа I) над больными пограничными муцинозными опухолями яичников (группа II) (табл. 3). Этот феномен отмечен, как было показано ранее, и на дооперационном анализе показателей (табл. 1). Полученные данные требуют дальнейших исследований и, возможно, во многом обеспечат скрининговую ценность в определении прогноза ПОЯ.

При сравнительном изучении показателей 2-гидроксированного эстрогена определено его устойчивое преобладание в группе III над группами I и II ($p < 0,0001$) (табл. 3). Уровень 2-ОНЕ1 в группе III стабилизировался на верхней границе референсных значений.

Второй этап исследования также включал в себя оценку эндометрия и определения возможной связи динамики секреции метаболитов эстрогенов с трансформацией эндометрия.

Результаты состояния эндометрия у больных в группах представлены в табл. 4.

В общей структуре эндометриальных изменений у больных в группах обнаружена определенная специфичность. Если учесть особенность проявлений и многогранность патогенеза гиперпластических процессов эндометрия, то, исходя из полученных результатов, можно резюмировать: любым видам гиперпластических процессов наиболее подвержены больные пограничными эпителиальными опухолями яичников (группа I и II), в особенности серозной структуры (группа I) (см. табл. 4). Однако тяжелые формы болезни, такие как «комплексная гиперплазия без атипии» и «сложная гиперплазия с атипией» более часто встречаются в среде больных пограничными муцинозными (группа II) опухолями яичников. Секреторная трансформация эндометрия в группах ПОЯ встречалась с частотой 17% в группе I и 35,4% в группе II. Противоположная ситуация наблюдалась в группе III, в которой, напротив, большая часть исследуемых имела секреторный эндометрий (75,3%), а верификация гиперпластических изменений носила единичный характер (см. табл. 4).

При оценке связи катехолэстрогенов и морфологической структуры эндометрия были обнаружены следующие отличительные особенности. В группах I и II (больные пограничными эпителиальными серозными и муцинозными опухолями яичников), у которых через 6 и 12 мес. после оперативного лечения сохранялись высокие концентрации 16 α -гидроксиэстрогена, частота проявления простой без атипии гиперплазии эндометрия в 7 и 5 раз выше, чем в группе III. Комплексная и сложная формы гиперплазии без атипии и с атипией также в 2–6 раз верифицируются чаще в группах ПОЯ по сравнению с группой III (больные доброкачественными цистаденомами яичников). Рассмотренный феномен в группах ПОЯ I и II проявляется, несмотря на сохраненные референсные интервалы 2-гидроксиэстрогена, обладающего антиканцерогенным воздействием. Однако полученные данные требуют дальнейшего углубленного изучения с расширением выборки больных.

Обсуждение

Пограничные эпителиальные опухоли яичника, формирующиеся из эпителия, составляют от 10% до 20% всех эпителиальных опухолей яичников, с ежегодным выявлением от 1,8 до 4,8 на 100 000 женщин [6–10]. Необходимо отметить, что заболеваемость ПОЯ неуклонно возрастает. В европейских странах заболеваемость ПОЯ рассчитывается на уровне около 4,8/100 000 новых случаев в год [11] и еще ниже – в Америке, между 1,5 и 2,5/100 000 случаев в год [12]. Однако в России репрезентативные эпидемиологические выборки ПОЯ весьма ограничены, поэтому в большинстве опубликованных работ представлены результаты зарубежных исследований [13]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что треть пациентов ПОЯ – это женщины моложе 40 лет [1, 14, 15], при этом часть исследователей подчеркивают: средний возраст больных пограничными опухолями на 10–20 лет ниже, по сравнению с больными раком яичников, и составляет 43–53 года [16–18]. Очевидно, что сохранение детородного потенциала играет важную роль и является центральным звеном консультирования и лечения пациентов с ПОЯ.

Стоит сказать, что проблема диагностики и терапии опухолей яичников остается сложной и спорной. Трудности курации больных, выбора адекватного лечения и последующего наблюдения обусловлены не определенными до конца патогенетическими аспектами заболевания. Высокая чувствительность лабораторных, инструментальных методов обследования не всегда обеспечивает эффективный подход к выбору метода терапии [19]. Целесообразность всех применяемых методик должна быть направлена как на исключение злокачественной трансформации опухоли, так и на возможность формирования репродуктивного здоровья пациентки.

В проведенном исследовании оценку пролиферативной активности ПОЯ с влиянием на репродуктивный потенциал мы провели на основе изучения дериватов эстрогенов. Есть много свидетельств вовлечения эстрогенов в индукцию рака репродуктивных органов, но точные механизмы гормонального канцерогенеза окончательно не изучены [7, 20, 21]. Отсутствие

итогах изучения влияния дериватов эстрогенов на формирование пролиферативных процессов, образование опухолей яичников пограничной морфологической структуры, а главное – создание в поле гормональной дисфункции у женщин молодого возраста репродуктивного здоровья, обосновало цель нашего исследования. Результаты показали: у больных эпителиальными серозными и муцинозными пограничными опухолями яичников (группа I и II) диагностируется высокий индекс пролиферации, выражающийся в максимальных коэффициентах 16 α -гидроксиэстрогена. Так, у больных ПОЯ на дооперационном этапе уровень 16 α -ОНЕ1 в 1,4 раза превышал аналогичный показатель группы III больных доброкачественными цистаденомами. При этом достаточно убедительно обнаружилась и высокая секреция 2-ОНЕ1 в целом во всех группах. Через 6 мес. после проведенного хирургического лечения анализ катехолэстрогенов в моче исследуемых больных продемонстрировал положительную динамику по сравнению с исходными данными. Достоверно уменьшилась концентрация 16 α -ОНЕ1 во всех группах ($p < 0,0001$). Это дает основание считать, что удаление первичной опухоли как пограничной, так и доброкачественной морфологической структуры, нивелирует патологические пролиферативные эффекты катехолэстрогенов. Однако данный феномен требует дальнейших более углубленных исследований.

Динамика уровня 2-ОНЕ1 у больных через 6 мес. показала достоверно большие концентрации 2-ОНЕ1 у больных группы III в сравнении с больными групп I и II.

Уровень дериватов эстрогенов спустя 12 мес. после оперативного лечения продемонстрировал активное уменьшение 16 α -ОНЕ1 в 1,4 раза в группах ПОЯ (группы I и II) и в 1,5 раза в группе доброкачественными опухолями яичников (группа III) ($p < 0,0001$), с преобладанием уровня 2-ОНЕ1 в группе III. Важно также отметить, наряду с общим снижением 16 α -ОНЕ1 во всех группах, в том числе и у больных ПОЯ, пролиферативная активность в группе I (серозные пограничные опухоли яичников) превышала таковую в группе II (муцинозные пограничные опухоли яичников), что по нашему мнению, в дальнейшем экстраполировалось в высокой представленности гиперплазии эндометрия.

Особый интерес проявился в распределении видов гиперпластической трансформации эндометрия в среде обследуемых пациентов. Отмечена большая частота гиперпластических процессов эндометрия у больных ПОЯ в целом. При этом в общей структуре гиперплазий эндометрия простая гиперплазия без атипии в 1,4 раза чаще обнаруживалась у больных группы I, чем у больных группы II. Напротив, комплексная без атипии и сложная с атипией гиперплазия эндометрия в 1,4 и 1,8 раз чаще диагностировалась у больных группы II в сравнении с больными группы I. В тоже время у пациентов группы III в 8 раз в сравнении с группой I и в 3,4 раза чаще в сравнении с группой II сохранялась секреторная трансформация эндометрия. Гиперпластические изменения эндометрия носили единственный характер.

Для того чтобы понять, что вызывает появление пролиферативных заболеваний, связанных с высоким уровнем катехолэстрогенов, необходимо оценить механизмы метаболизма эстрогенов и факторы влияющие на активность данного процесса. Присутствие в кровотоке достаточного количества 2-ОНЕ1, «работающего» как антиэстроген, ингибирующий митотическую активность клеток, является важным

механизмом предотвращения канцерогенеза. Понижение уровня этого метаболита может вызвать состояние гиперэстрогемии и как следствие – формирование пролиферативных процессов с нарушением работы репродуктивной системы женщины. Метаболит 16 α -ОНЕ1 обладает высокой эстрогенной активностью, т. е. действует как агонист эстрогенов. Повышение его уровня стимулирует усиленную митотическую активность клеток и ассоциировано с развитием эстрогенозависимых опухолей. Это позволяет рассматривать данный метаболит как «агрессивный» [20, 21].

Заключение

Полученные результаты продемонстрировали особенности гидроксирования эстрогенов у больных пограничными опухолями яичников. Анализ исследования позволил заключить, что высокая секреция «агрессивных» форм дериватов эстрогенов 16 α -ОНЕ1 наиболее характерна для пограничных эпителиальных серозных и муцинозных форм опухолей яичников в сравнении с доброкачественными цистаденомами. При этом наибольший индекс патологической пролиферации присущ больным серозными пограничными опухолями яичников.

Полученные результаты позволяют утверждать, что имеется устойчивая системная связь между ПОЯ и видами катехолэстрогена. Важным аргументом в выделении данной связи определен также результат диагностики гиперпластических процессов эндометрия у больных ПОЯ. При этом простая гиперплазии эндометрия чаще встречается у больных серозными пограничными опухолями яичников, а сложная и комплексная гиперплазии эндометрия – у больных муцинозными пограничными опухолями яичника. Основываясь на валидированной лабораторной модели и эпидемиологических данных, это исследование может совершенствовать клиническую практику прогнозирования ПОЯ и повысить эффективность работы по обеспечению репродуктивного здоровья женщины.

Литература

1. Новикова Е.Г., Шевчук А.С. Современные подходы к лечению больных с пограничным опухолями яичников. Онкогинекология. – 2014. – № 4. – С. 45–58. / Novikova E.G., Shevchuk A.S. Sovremennyye podkhody k lecheniyu bol'ny'x s pogranichny'm opuxolyami yaichnikov. Onkoginekologiya. 2014; 4: 45–58. [in Russian]
2. Онкогинекология: национальное руководство. Под ред. А.Д.Каприна, Л.А.Ашрафяна, И.С.Стилиди. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 384 с. / Onkoginekologiya: nacional'noe rukovodstvo. Pod red. A.D.Kaprina, L.A.Ashrafyana, I.S.Stilidi. Moskva: GE'OTAR-Media. 2019; 384. [in Russian]
3. Parl F.F., Dawling S., Roodi N., Crooke P. S. Estrogen Metabolism and Breast Cancer a Risk Model. Steroid Enzymes and Cancer: Ann. N.Y. 2009; 1155: 68–75.
4. Давыдова И.Ю., Карселадзе А.И., Кузнецов В.В., Максимов С.Я., Новикова Е.Г., Тюляндин С.А. и др. Практические рекомендации по лечению пограничных опухолей яичников. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. – 2018. – Т. 8. – С. 171–177. / Davy'dova I.Yu., Karseladze A.I., Kuznecov V.V., Maksimov S.Ya., Novikova E.G., Tyulyandin S.A. i soavt. Prakticheskie rekomendacii po lecheniyu pogranichny'x opuxolej yaichnikov. Zlokachestvenny'e opuxoli: Prakticheskie rekomendacii RUSSCO #3s2. 2018; 8: 171–177. [in Russian]
5. Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичника с позиции профилактики рака. Клинические рекомендации (Протокол лечения). – 2018. – 51 с. / Diagnostika i lechenie dobrokachestvenny'x novoobrazovanij yaichnika s pozicii profilaktiki raka. Klinicheskie rekomendacii (Protokol lecheniya). 2018; 51. [in Russian]

6. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Морозова К.В., М.Д. Тер-Ованесов Опухоли яичников. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 180 с. / Dobrohotova Yu.E., Venediktova M.G., Morozova K.V., M.D. Ter-Ovanesov Opuholi yaichnikov. M.: GE OTAR-Media. 2019; 180. [in Russian]
7. Покуль Л. В., Чугунова Н.А Современная концепция пограничных опухолей яичника: параметры прогноза и фертильности. Доктор.Ру. 2013. – № 1 (79). – С. 34–39. / Pokul' L.V., Chugunova N.A Sovremennaya koncepciya pogranichny'x opuxolej yaichnika: parametry' prognoza i fertil'nosti. Doktor.Ru. 2013;1 (79): 34–39. [in Russian]
8. Fischerova D., Zikan M., Dunder P. et al. Diagnosis, treatment, and follow-up of borderline ovarian tumors. The oncologist. 2012; 17 (12): 1515–1533.
9. Gershenson D.M. Management of borderline ovarian tumours. Best Pract. Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 41: 49–59.
10. Lenhard M.S., Mitterer S., Kumper C. et al. Long-term follow-up after ovarian borderline tumor: relapse and survival in a large patient cohort. Eur J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2009; 145: 189–194.
11. Göran Tropé C, Kaern J, Davidson B. Borderline ovarian tumours. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2012; 26: 325–36.
12. Morice P, Uzan C., Fauvet R., Gouy S., Duvillard P., Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. Lancet Oncol. 2012; 13 (3): 103–115.
13. Виноградов И.И. Морфологические и молекулярно-биологические характеристики пограничных опухолей яичников. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Рязань. – 2015. – 119 с. / Vinogradov I.I. Morfologicheskie i molekulyarno- biologicheskie karakteristiki pogranichny'x opuxolej yaichnikov. Dissertaciya na soiskanie uchenoj stepeni kandidata medicinskix nauk. Ryazan'. 2015; 119. [in Russian]
14. du Bois A. Trillsch F. Mahner S. Heitz F. Harter P. Management of borderline ovarian tumors. Annals of Oncology. 2016; 27: i20–i22.
15. Sherman M.E., Berman J, Birrer MJ et al. Current challenges and opportunities for research on borderline ovarian tumors. Hum Pathol. 2004; 35: 961–970.
16. Пограничные опухоли яичников. Клинические рекомендации. Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России». Общероссийская общественная организация общество клинической онкологии» Российское общество специалистов по профилактике и лечению опухолей репродуктивной системы. 2019. – 44 с. / Pogranichny'e opuxoli yaichnikov. Klinicheskie rekomendacii. Obshherossijskij nacional'nyj soyuz «Associaciya onkologov Rossii». Obshherossijskaya obshhestvennaya organizaciya obshhestvo klinicheskoj onkologii» Rossijskoe obshchestvo spetsialistov po profilaktike i lecheniyu opuxolej reproduktivnoj sistemy'. 2019; 44. [in Russian]
17. Gotlieb W.H., Chetrit A., Menczer J. et al. Demographic and genetic characteristics of patients with borderline ovarian tumors as compared to early stage invasive ovarian cancer. Gynecol. Oncol. 2005; 97 (3): 780–783.
18. Swanton A., Bankhead C.R., Kehoe S. Pregnancy rates after conservative treatment for borderline ovarian tumors: a systematic review. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2007; 135 (1): 3–7.
19. Урманчеева А.Ф., Катушева Г.Ф., Ульрих Е.В. Опухоли яичника (клиника, диагностика, и лечение). СПб.: Изд-во Н-Л. 2012. – 68 с. / Urmancheeva A.F., Katusheva G.F., Ul'rix E.V. Opuholi yaichnika (klinika, diagnostika, i lechenie). Spb.: Izd-vo N-L. 2012; 68. [in Russian]
20. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез. Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47. – № 2. – С. 148–155. / Bershtejn L.M. Vozrast, faktory vneshnej sredy i gormonal'nyj kancerogenez. Vopr. onkologii. 2001; 47 (2): 148–155. [in Russian]
21. Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы. Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64. – № 4. – С. 244–251. / Chagay NB, Mkrtyumyan AM. Methylation of estrogens, obesity and breast cancer. Problems of Endocrinology. 2018; 64 (4): 244–251.

Сведения об авторах:

Чугунова Нина Александровна – директор Новороссийского клинического центра ФМБА, Новороссийск

Покуль Лилиана Викторовна – д.м.н., заместитель директора по науке Новороссийского клинического центра ФМБА России, Новороссийск; РУДН, Москва