- cancer / P. W. Szlosarek, M. J. Grimshaw, G. D. Wilbanks [et al.] // Int. J. Cancer. – 2007 – Vol. 121, № 1. – P. 6–11.
20. Vaidya, A. P. Rationale and clinical experience with the receptor inhibitors of the epidermal growth factor in gynecological malignancies. / A. P. Vaidya, A. D. Parnes, M. V. Seiden // Curr. Treat. Options Oncol. – 2005. – Vol. 6, № 2. – P. 103–114.
- References**
1. Arhipova O. E., Chernogubova E. A., Tarasov V. A., Litanskaja N. V., Kit O. I., Ereemeeva A. A., Matishov D. G. *Vestnik Juzhnogo nauchnogo centra RAN. – Bulletin of the southern scientific center of RAS.* 2013;9(3):7-14.
 2. Baron A. T., Wilken J. A., Haggstrom D. E., Goodrich S. T., Maihle N. J. *IDrugs.* 2009;12(5):302-308.
 3. Bertazza L., Mocellin S. *Front Biosci.* 2008;13:2736-2743. doi: 10.2741-2881
 4. Bhaskari J., Shilpa V., Rahul B., Chennagiri S. P., Venketeshiah R. P., Gawari R., Krishnamurthy L. *PLoS One.* 2015;10(7):131-190.
 5. Chen H., Xie X., Chen W. *Gynecol. Oncol.* 2004;94(3):630-635.
 6. Crawford J., Ferrara N. *Studies of cells and tissues.* 2009; 335(1):261-269.
 7. Duhoux François P., Machiels J.-P. *J. Oncology.* 2010;372:547.
 8. Huang J., Hu W., Sood A. K. *Cancer Biomark.* 2010-2011; 8(4-5): 231-251.
 9. Jammal M. P., Da Silva A. A., Filho A. M., De Castro E., Adad S. J., Murta E. F. C., Nomelini R. S. *Oncol Lett.* 2015;9(2):979-983.
 10. Kolomeyevskaya N., Eng K. H., Khan A. N., Grzankowski K. S., Singel K. L., Moysich K., Segal B. H. *Gynecol. oncology.* 2015;138(2):352-357.
 11. Maihle N. J., Baron A. T., Barrett B. A., Boardman C. H., Christensen T. A., Cora E. M., Faupel-Badger J. M., Greenwood T., Juneja S. C., Lafky J. M., Lee H., Reiter J. L., Podratz K. C. *Cancer Treat. Res.* 2002;107:247-258.
 12. Martin L., Schilder N. *J. Clin. Oncology.* 2007;25(20):2894-2901.
 13. Masumi Moghaddam S., Amini A., Morris D. L., Pourgholami M. H. *Cancer Met. Rev.* 2012;31(1-2):143-162.
 14. Nicholson R., Gee J. I. M., Harper M. E. *Eur. J. Cancer.* 2001;37(4):9-15.
 15. Qiu X., Cheng J. C., Clausen C., Chang H. M., Fan Q., Leung P. C. *J. Cell. Physiol.* 2016;231(1):111-119.
 16. Ravikumar G., Crasta J. A. *J. Cancer.* 2013;2(2):87-90.
 17. Schumacher J. J., Dings R. P., Cosin J., Subramanian I. V., Auersperg N., Ramakrishnan S. *Cancer Research.* 2007;67(8):3683-3690.
 18. Szlosarek P. W., Grimshaw M. J., Kulbe H., Wilson J. L., Wilbanks G. D., Burke F., Balkwill F. R. *Mol. Cancer Ther.* 2006;5(2):382-390.
 19. Szlosarek P. W., Grimshaw M. J., Wilbanks G. D., Hagemann T., Wilson J. L., Burke F., Stamp G., Balkwill F. R. *Int. J. Cancer.* 2007;121(1):6-11.
 20. Vaidya A. P., Parnes A. D., Seiden M. V. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005;6(2):103-114.

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, директор Ростовского научно-исследовательского онкологического института; тел.: (863)3003005; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 89185354388; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отделения онкогинекологии; тел.: 89185488662; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Вереникина Екатерина Владимировна, кандидат медицинских наук, врач-онколог; тел.: 89185572216; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант; тел.: 89518413654; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Козлова Лариса Степановна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 89094277471; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории; тел.: 89515163988; e-mail: super.gormon@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2017

УДК 616-006.699-618.146:612.018-616.022.7

DOI – <http://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12014>

ISSN – 2073-8137

ВЛИЯНИЕ КО-ИНФИЦИРОВАНИЯ HPV/CHLAMYDIA TRACHOMATIS НА ЛОКАЛЬНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН ПРИ РАКЕ ШЕЙКИ МАТКИ

Е. М. Франциянц, Н. К. Гуськова, В. А. Бандовкина, Т. И. Моисеенко, М. А. Вовкочина, Н. Д. Черярина, Ю. А. Погорелова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия

EFFECT OF CO-INFECTION WITH HPV/CHLAMYDIA TRACHOMATIS ON LOCAL HORMONAL PROFILE IN CERVICAL CANCER

Frantsiyants E. M., Guskova N. K., Bandovkina V. A., Moiseenko T. I., Vovkochina M. A., Cheryarina N. D., Pogorelova Yu. A.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Представлены результаты исследования состояния гормонального статуса опухолевой и визуально неизмененной тканей шейки матки у 49 больных плоскоклеточным РШМ T1b-2aN0M0 стадии в зависимости от форм роста опухоли и наличия ко-инфекции HPV/Ch. tr. Уровень гормонов определяли методом твердофазно-

го ИФА. Наличие HPV устанавливали по экспрессии белка E7, Ch. tr. – IgG и IgA к Ch. tr. и антигена/ДНК в ИФА и ПЦР. Опухолевая ткань характеризовалась снижением уровня всех форм стероидов: эстрогенов, андрогенов, прогестина на фоне повышения содержания свободного тестостерона. При ко-инфекции установлен дисбаланс стероидов: снижение коэффициентов, отражающих отношение суммы эстрогенов к общей и свободной формам тестостерона, наиболее значимое – в опухоли с эндофитной формой роста, а также повышение отношения суммы эстрогенов к прогестерону – только при эндофитной форме. В визуально неизменной ткани при наличии HPV/Ch. tr. вне зависимости от форм роста опухоли обнаружено повышение уровня эстрона, эстрадиола и пролактина и только при эндофитном росте – повышение тестостерона и снижение прогестерона. Установленные изменения могут быть следствием эффекта взаимодействия между Ch. tr. и HPV, выполняющих триггерную роль в промоции малигнизации.

Ключевые слова: рак шейки матки, эстрогены, андрогены, прогестины, HPV, Chlamydia trachomatis

The article presents the results of a study of hormonal profile of tumor and visually unchanged cervical tissue in 49 patients with squamous cell cervix carcinoma (T1b-2aN0M0) depending on the tumor growth patterns and presence of co-infection with HPV/Ch. tr. The levels of hormones were studied by the solid-phase ELISA. HPV was detected by E7 protein expression, Ch. tr. – by IgG and IgA to Ch. tr. and antigen/DNA by ELISA and PCR. Tumor tissue was characterized by reduced levels of all steroid forms – estrogens, androgens and progestins – with elevated free testosterone level. Steroid imbalance was found in the presence of co-infection: a decrease in the coefficients reflecting the ratio of the sum of estrogens to total and free testosterone forms, the most significant in endophytic tumors, and an increased in the ratio of the estrogen to progesterone amount – in endophytic growth only. Visually unchanged HPV/Ch. tr.-positive tissue showed elevated levels of estrone, estradiol and prolactin despite tumor growth pattern, and increased testosterone and decreased progesterone levels were found in endophytic growth only. The detected changes can result from the effect of the interaction between Ch. tr. and HPV, performing a trigger role in the malignancy promotion.

Keywords: cervical cancer, estrogens, androgens, progestins, HPV, Chlamydia trachomatis

Рак шейки матки (РШМ) является вторым наиболее распространенным видом рака женщин во всем мире [3]. Более 90 % случаев рака шейки матки связаны с типами вируса папилломы человека (Human papillomavirus – HPV) высокого онкогенного риска – 16 и 18 [6, 2, 11]. В настоящее время принято считать, что в процессе опухолевой трансформации непосредственное участие принимают продукты экспрессии вирусного генома – белки E7, E6, выступающие в роли ко-активаторов, взаимодействующие с факторами транскрипции и элементами основного транскрипционного комплекса [4]. Однако существует значительный временной разрыв между воздействием HPV и развитием рака шейки матки. Полагают, что HPV является недостаточной причиной развития рака шейки матки. В прогрессирование заболевания вовлечены многие другие факторы риска, включая курение, воздействие гормонов, иммунную систему хозяина, наличие других инфекций, передающихся половым путем [5, 15].

Заражение хламидиозом эпидемиологически связано с увеличением риска рака шейки матки у женщин при совместном инфицировании с HPV [17]. Связь между хламидиозом и раком шейки матки в последнее десятилетие была изучена в ряде исследований случай-контроль, однако механизм развития рака на фоне инфекции до сих пор не установлен [18]. Однако обнаружено, что риск развития РШМ выше у женщин, подвергшихся воздействию более чем одного серотипа хламидийной инфекции [12]. Обращает внимание высокая распространенность Chlamydia trachomatis (Ch. tr.) у HPV-инфицированных лиц и взаимосвязь, которую этот микроорганизм устанавливает с HPV. Доказано, что HPV-инфицированные женщины более склонны к заражению хламидийной инфекцией, чем HPV-отрицательные [16]. Утвердилось мнение, что инфекция Ch. tr. может влиять на HPV-инфекцию и персистенцию, усиливая темпы трансформации и прогрессирования предраковых повреждений [10].

В последние годы доказано, что в возникновении и развитии РШМ значительную роль играет нарушение

метаболизма женских половых гормонов, в частности соотношения между их отдельными фракциями [1, 8]. Значимость роли гормонов репродуктивной системы в развитии рака шейки матки подтверждается данными об обнаружении рецепторов стероидных гормонов в ткани опухоли [13]. Исследования in vitro продемонстрировали, что стероидные гормоны (эстрогены и прогестерон) повышают уровень экспрессии генов E6 и E7 HPV, а изучение действия гормонов в условиях in vitro выявило их связь с увеличением частоты обнаружения вируса [9].

Циркулирующие половые стероиды – тестостерон, эстрадиол также положительно участвуют в этиологии рака шейки матки [14]. Тем не менее данные, свидетельствующие о роли гормонов в цервикальном канцерогенезе, в основном получены из ретроспективных исследований случай-контроль, которые не всегда учитывают наличие инфекционного фактора.

Целью настоящего исследования явилась оценка влияния ко-инфекции HPV/Chlamydia trachomatis на гормональный статус опухолевой и визуально неизменной тканей шейки матки у больных РШМ путем исследования уровня половых гормонов, стероид-связывающего белка и пролактина.

Материал и методы. Изучены образцы опухолевой и визуально неизменной ткани, полученные из шейки матки во время оперативного вмешательства у 49 больных плоскоклеточным раком шейки матки T1b-2aN0M0 стадиями процесса с двумя вариантами роста опухоли – экзофитным (24 чел.) и эндофитным (25 чел.). При обоих вариантах роста опухоли выявлен плоскоклеточный рак без орогования. Диагноз рака подтвержден данными гистологического исследования, проведенного в соответствии с отраслевыми стандартами и алгоритмами объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований в онкологии [7]. Стадирование рака шейки матки проводилось в соответствии с классификацией TNM и FIGO. Средний возраст пациенток – 53,4±3,2 года. У 25 больных с эндофитной (13 чел.) и экзофитной (12 чел.) формами роста РШМ установлено наличие сочетанной инфекции: HPV (экспрессия белка E7) и

Chlamydia trachomatis (обнаружение IgG и IgA к Ch. tr. или антигена/ДНК Ch. tr.).

В качестве контроля использовали интактную ткань шейки матки, без признаков экспрессии белка E7 и антигенных субстанций Ch. tr., полученную после экстирпации матки по поводу рака эндометрия T1N0M0 стадии у 22 женщин аналогичного возраста. Из образцов шейки матки получали 10 % фракции цитозоля, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере (рН 7,4), содержащем 0,1 % Твин-20 и 1 % БСА. Методом твердофазного иммуноферментного анализа исследовали: уровень эстрогена – E1 (DBC, Канада), эстрадиола – E2, свободного эстриола – E3 (Хема, Россия), свободной (DBC, Канада) и общей формы тестостерона – Т св., Т (Хема, Россия), прогестерона – Р4, пролактин – ПРЛ (Хема, Россия), а также секс-стероид-связывающего глобулина (ССГ) (Алкор-Био, Россия). Для выявления белка E7 и наличия Ch. tr. были использованы стандартные методы ИФА (фирма ХЕМА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 10.0. Оценка достоверности различий произведена с использованием

t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных. Соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты и обсуждение. В таблицах 1 и 2 представлены результаты исследования гормонального статуса в злокачественной и условно интактной тканях шейки матки в зависимости от наличия ко-инфекции ВПЧ/Ch. tr. при разных формах роста опухоли.

Эстрогеновый статус опухоли шейки матки при эндофитной форме роста в случаях одновременного инфицирования HPV (экспрессия белка E7) и Ch. tr. характеризуется повышением уровня эстрогена в 1,5 раза по сравнению с аналогичными показателями в интактной неинфицированной шейке матки и в 1,3 раза – значений показателя в опухолях без инфекции. Параллельно отмечено снижение содержания эстрадиола и свободного эстриола в 2,6 и 3,4 раза соответственно относительно интактной ткани (табл. 1). В опухоли у пациенток без инфекционных агентов не выявлено достоверного повышения эстрогена, но установлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение концентрации эстрадиола – в 3,6 раза и эстриола – в 3,4 раза.

Таблица 1

Содержание гормонов и стероидсвязывающего глобулина в тканях шейки матки при эндофитном росте опухоли в зависимости от экспрессии E7 в сочетании с *Chlamydia trachomatis*

Показатели, единицы измерения	Ткань опухоли		Визуально неизменная ткань при РШМ		Интактная ткань шейки матки (контроль)
	E7+/Ch. tr.	Без инфекций	E7+/Ch. tr.	Без инфекций	
E1, пг/г	602,8±53,6 ^{1,2,3}	454,1±43,8 ³	423,7±41,6 ²	344,3±19,7	397,9±37,3
E2, нг/г	0,7±0,05 ^{1,2}	0,5±0,05 ¹	0,6±0,05 ^{1,2}	0,4±0,047 ¹	1,8±0,15
св. E3, нг/г	3,6±0,03 ¹	3,6±0,03 ¹	4,3±0,04 ¹	3,5±0,03 ¹	12,1±1,1
Т, нг/г	25,1±2,3 ^{1,2,3}	12,6±1,3 ¹	14,3±1,2 ¹	9,9±0,8 ¹	45,8±3,8
св. Т, пг/г	49,9±5,1 ^{1,2,3}	31,9±2,2 ¹	24,0±2,1	25,8±2,3	23,6±2,1
Р4, нг/г	9,3±1,1 ¹	11,6±0,8 ¹	13,4±1,3 ¹	17,1±1,4 ¹	39,2±3,0
ПРЛ, нг/г	883,4±87,6 ^{1,3}	739,5±74,1 ^{1,3}	534,7±51,8 ^{1,2}	373,6±21	323,5±21,7
ПРЛ/Р4	95,0±4,3 ^{1,2,3}	63,8±3,1 ^{1,3}	39,9±1,8 ^{1,2}	13,1±0,7	11,8±0,5
ССГ, нМ/г	58,2±5,3 ^{1,2,3}	37,2±3,6 ^{1,3}	150,6±13,8 ^{1,2}	87,6±7,9	102,5±7,6

Примечание: уровень показателей нормирован на 1 грамм влажной ткани; ¹ – достоверно по отношению к показателю в интактной ткани; ² – достоверно по отношению к показателю в аналогичной ткани без инфекций; ³ – достоверно по отношению к показателю в визуально неизменной ткани.

Уровень эстрогена в визуально неизменной ткани шейки матки как при инфицировании, так и без не отличался от значений показателя в интактной ткани, а насыщенность эстрадиолом и эстриолом была снижена в 3,0 раза и 4,5 раза и в 2,8 раза и 3,5 раза соответственно.

Что касается андрогенов, то как в опухоли, так и в визуально неизменной ткани концентрация общей формы тестостерона была снижена по сравнению с интактной тканью шейки матки: в инфицированной ткани опухоли в 1,8 раза, в неинфицированной – в 3,6 раза; в инфицированной визуально неизменной ткани – в 3,2 раза, в неинфицированной – в 4,6 раза. Однако отмечены различия в степени насыщенности тканей свободной формой тестостерона. Злокачественные опухоли в сравнении с интактной тканью характеризовались увеличением концентрации свободного тестостерона: в образцах с инфекционным компонентом в 2,1 раза, без инфицирования – в 1,4 раза. В визуально неизменной ткани уровень св. Т не отличался от значений показателя в интактной шейке матки как при наличии инфекционного компонента, так и без него.

Уровень ССГ, ответственного за связывание стероидных гормонов, в частности андрогенов, в опухолевой

ткани с сопутствующими инфекциями, оказался сниженным в 1,8 раза и 2,8 раза – при отсутствии инфекционных агентов. В то же время в визуально неизменной ткани значения ССГ либо не отличались от показателей в интактной ткани – в случае отсутствия инфекций, либо превышали их в 1,5 раза – в случае наличия таковых. Обращало внимание, что и в опухолевой, и в визуально неизменной ткани значения показателя при наличии инфицирования были выше, чем при его отсутствии в 1,6 раза и 1,7 раза соответственно.

Концентрация прогестерона как в опухолевой, так и в визуально неизменной ткани вне зависимости от наличия инфекций была снижена в сравнении с интактной, но с разной степенью интенсивности: насыщенность опухоли прогестероном меньше, чем в визуально неизменной ткани, в среднем в 1,5 раза.

По имеющимся данным, уровень пролактин в опухолевой инфицированной и неинфицированной ткани превышал показания в интактной ткани в 2,7 раза и 2,3 раза соответственно. Вместе с тем в визуально неизменной ткани шейки матки достоверное повышение показателя отмечено только в случаях с инфекциями – в 1,7 раза.

Отмечены изменения эстрогенового статуса и при экзофитной форме роста рака шейки матки

(табл. 2). В опухолевой ткани установлено повышение уровня эстрогена в 1,5 раза при наличии инфекций и в 1,4 раза при их отсутствии по сравнению с показателями в интактной ткани. В визуально неизменной ткани шейки матки уровень эстрогена был в 1,6 раза ниже в случаях без инфицирования.

Насыщенность инфицированной и неинфицированной опухолевой и визуально неизменной тканей шейки матки эстрадиолом и эстриолом при экзофитной форме роста РШМ, так же как и при эндофитной форме, оказалась достоверно сниженной.

Таблица 2

Содержание гормонов и стероидсвязывающего глобулина в тканях шейки матки при экзофитном росте опухоли в зависимости от экспрессии E7 в сочетании с *Chlamydia trachomatis*

Показатели, единицы измерения	Ткань опухоли		Визуально неизменная ткань при РШМ		Интактная ткань шейки матки (контроль)
	E7+/Ch. tr.	Без инфекций	E7+/Ch. tr.	Без инфекций	
E1, пг/г	602,7±53,1 ^{1,3}	550,4±43 ^{1,3}	420,6±31,5 ²	250,1±13,4 ¹	397,9±37,3
E2, нг/г	0,8±0,06 ^{1,2,3}	0,5±0,04 ¹	1,3±0,09 ^{1,2}	0,5±0,04 ¹	1,8±0,15
св.ЕЗ, нг/г	4,0±0,36 ¹	3,2±0,2 ¹	3,4±0,2 ¹	3,8±0,2 ¹	12,1±1,1
T, нг/г	35,9±3,3 ^{1,2,3}	14,2±1,1 ¹	17,0±1,2 ¹	17,5±1,2 ¹	45,8±3,8
св.Т, пг/г	44,9±4,3 ^{1,2}	14,3±1,3 ^{1,3}	44,7±2,9 ¹	44,8±2,7 ¹	23,6±2,1
P4, нг/г	17,5±1,6 ¹	21,5±1,5 ¹	19,8±1,5 ¹	24,0±2,1 ¹	39,2±3,0
ПРЛ, нг/г	731,0±63,2 ^{1,2,3}	264,0±23,7	599,9±43 ^{1,2}	379,5±23,8	323,5±21,7
ПРЛ/P4	30,5±2,1 ^{1,2}	13,3±0,9	26,2±1,8 ^{1,2}	18,2±1,1 ¹	11,8±0,5
ССГ, нМ/г	67,8±5,7 ^{1,3}	52,2±4,7 ^{1,3}	120,0±10,1	105,5±9,5	102,5±7,6

Примечание: см. табл. 1.

Андрогенный статус опухоли при наличии инфекций оказался повышенным исключительно за счет увеличения концентрации свободного тестостерона в 1,9 раза. У пациенток без экспрессии белка E7 и Ch. tr. уровень общей формы тестостерона (Т) был снижен в 3,2 раза, свободной – в 1,7 раза. Несмотря на различия показателей при оценке андрогенного статуса опухолевой ткани в зависимости от наличия инфекций, визуально неизменные участки шейки матки характеризовались как в присутствии, так и в отсутствии HPV и Ch. tr. односторонними изменениями – снижением концентрации общей формы тестостерона в среднем в 2,7 раза и повышением уровня свободного тестостерона в среднем в 1,9 раза. Следует отметить, что указанные показатели не коррелировали с насыщенностью тканей ССГ: в опухоли его содержание было снижено в зависимости от наличия и отсутствия инфекции в 1,5 раза и 2,0 раза соответственно, а в визуально неизменной ткани не отличалось от значений в интактной шейке матки.

Результаты исследования концентрации прогестерона и пролактина выявили снижение уровня прогестерона во всех исследованных образцах в среднем в 1,9 раза и повышение уровня пролактина при инфицированном варианте в 2,3 раза в опухоли и в 1,9 раза – в визуально неизменной ткани. В образцах без инфекций уровень пролактина не отличался от показателей в интактной ткани шейки матки.

Результаты проведенных исследований демонстрируют различия в уровне исследуемых показателей в зависимости от наличия ко-инфекции HPV/Ch. tr. и формы роста РШМ. Ранее у пациенток с эндофитной и экзофитной формами роста РШМ установлены отличия, касающиеся как локального гормонального статуса тканей, так и особенностей клинического течения заболевания [8]. Однако в данной работе не учитывали наличие в анамнезе таких инфекционных агентов, как HPV и Ch. tr.

Итак, развитие злокачественного процесса в шейке матки приводит к изменению уровня эстрогенов в тканях, заключающемуся в снижении доли эстрадиола и эстриола и повышении эстрогена. Однако ткань шейки матки при злокачественном росте обеднена не только эстрогенами, установлено снижение насы-

щенности всеми общими формами стероидов: эстрогенами, андрогенами и прогестинами. Но, несмотря на снижение активности стероидогенеза в пораженной злокачественным процессом ткани шейки матки, уровень свободного тестостерона в опухоли, за исключением больных с экзофитной формой роста и отсутствием инфекций, растет.

Вместе с тем в результате исследования гормонального фона пораженных тканей шейки матки в условиях инфицирования установлен дисбаланс стероидов: коэффициент соотношения эстрогенов к общим формам андрогенов оказался ниже показателей в интактной ткани в 1,6 раза и 2,0 раза при эндофитной и экзофитной формах роста опухоли соответственно (табл. 3). Коэффициент соотношения эстрогенов к свободной форме тестостерона был снижен во всех исследуемых образцах, наиболее значимо – при эндофитной форме роста опухоли с инфицированием – в 6,2 раза. Вместе с тем в инфицированной опухолевой ткани с эндофитной формой роста коэффициент соотношения эстрогенов к прогестерону оказался в 1,5 раза выше показателей в интактной ткани шейки матки, тогда как в остальных образцах – либо не отличался от показателей в интактной ткани – при эндофитной форме роста без инфекции, либо был снижен в среднем в 1,6 раза – при экзофитных формах.

На наш взгляд, заслуживает пристального внимания гормональный фон участков шейки матки, не затронутых опухолевым процессом. Результаты свидетельствуют о достоверных изменениях в исследованных образцах при наличии инфекционных агентов, по сравнению с аналогичными тканями без инфекционного воздействия. В случаях, когда у пациенток диагностировали сочетанные хламидийную и HPV инфекции, вне зависимости от формы роста опухоли, в тканях установлено достоверное повышение уровня эстрогена и эстрадиола, а также пролактина по сравнению с показателями у больных без инфекционных агентов. Кроме того, только при эндофитной форме роста опухоли в визуально неизменной инфицированной ткани шейки матки установлено повышение насыщенности тестостероном и снижение концентрации прогестерона в отличие от образцов без инфекций.

Таблица 3

Соотношение стероидов разных классов в опухоли шейки матки в зависимости от формы роста опухоли и ко-инфекции HPV/Ch. tr.

Показатели	Интактная ткань	Эндофитная форма роста опухоли		Экзофитная форма роста опухоли	
		E7+/Ch. tr.	Без инфекций	E7+/Ch. tr.	Без инфекций
E1+E2+E3 (нг/гтк)	14,30±0,8	4,90±0,3 ¹	4,55±0,37 ¹	5,30±0,42 ¹	4,3±0,31 ¹
E1	2,8 %	12,2 % ¹	10 % ¹	11,1 % ¹	13,4 % ¹
E2	12,6 %	14,3 %	11 %	14,8 %	12,2 %
E3	84,6 %	73,5 %	79 %	74,1 %	74,4 %
E1+E2+E3/T	0,31±0,02	0,20±0,01 ¹	0,36±0,03	0,15±0,01 ¹	0,30±0,02
E1+E2+E3/Tсв.	0,61±0,04	0,098±0,001 ¹	0,14±0,009 ¹	0,12±0,01 ¹	0,30±0,02 ¹
E1+E2+E3/P4	0,36±0,021	0,53±0,04 ^{1,3}	0,39±0,02	0,23±0,01 ¹	0,22±0,01 ¹
T/P4	1,17±0,09	5,37±0,31 ^{1,2,3}	2,75±0,15 ¹	1,50±0,09 ²	0,72±0,04 ¹

Примечание: ¹ – достоверно по отношению к показателю в интактной ткани; ² – достоверно по отношению к показателю в аналогичной ткани без инфекций; ³ – достоверно по отношению к экзофитной форме роста опухоли.

Заключение. Можно предположить, что частое «содружество» Chlamydia trachomatis с HPV высокоонкогенного типа, а также хроническое воспаление тканей урогенитального тракта могут служить дополнительным триггерным фактором, переключающим регуляторные системы клеток на иной уровень функционирования с изменением гормонального гомеостаза и провоцирующим клетки к малигнизации как в тканях, находящихся в зоне возникновения злокачественного процесса, так и в тканях, удаленных от него. То есть существует

вероятность того, что нелеченные инфекции могут осложнять лечебный процесс, в результате своего «корректирующего» воздействия не только на рост опухоли, но и на определенную подготовку и расширение «опухолевого поля» – тканей, непосредственно окружающих опухоль и либо обладающих потенциалом ее сдерживать, либо изменяющих свой метаболизм в подходе для неоплазмы. Именно такую картину, более выраженную при эндофитной форме роста, мы отметили в настоящем исследовании.

Литература

1. Бабаева, Н. А. Гормональный и инфекционный факторы канцерогенеза органов женской репродуктивной системы : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Бабаева Н. А. – М., 2013. – 28 с.
2. Белокрыницкая, Т. Е. Ассоциации генитальных инфекций и вируса папилломы человека как конфаундинг-факторы цервикальной интраэпителиальной неоплазии / Т. Е. Белокрыницкая, Н. И. Фролова, Д. А. Тарбаева [и др.] // Доктор. Ру. Гинекология. Эндокринология. Специальный выпуск научно-практического медицинского рецензируемого журнала. – 2015. – № 2 (12). – С. 14–17.
3. Давыдов, М. И. Статистика злокачественных новообразований в России и в странах СНГ в 2008 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2 (Прил. 1). – 160 с.
4. Мальцева, Л. И. Оценка риска злокачественной трансформации эпителия шейки матки при ВПЧ-ассоциированном цервиците / Л. И. Мальцева, Л. Н. Фаррахова, А. В. Ахметзянова, Н. А. Нигматулина // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 4. – С. 53–56.
5. Покуль, Л. В. Предикторы цервикальных неоплазий (обзор литературы) / Л. В. Покуль, Э. В. Матвеева // Доктор Ру. Гинекология. Эндокринология. Специальный выпуск научно-практического медицинского рецензируемого журнала. – 2015. – № 2 (12). – С. 18–23.
6. Прилепская, В. Н. Роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки / В. Н. Прилепская, Т. Н. Бебнева // Профилактика рака шейки матки : руководство для врачей. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – С. 26–29.
7. Сухих, Г. Т. Скрининг и ранняя диагностика гинекологического рака / Г. Т. Сухих, В. А. Солодкий, Л. А. Ашрафян, Н. И. Рожкова. – Москва : Молодая гвардия, 2011. – С. 119–132.
8. Франциянц, Е. М. Половые гормоны и пролактин в ткани рака шейки матки при различных формах роста / Е. М. Франциянц, Е. Ф. Комарова, Т. И. Моисеенко [и др.] // Современные проблемы науки и образования. Раздел «Медицинские науки». – 2015. – № 4.
9. Фролова, И. И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки / И. И. Фролова, И. И. Бабиченко, Г. М. Местергази. – М. : Династия, 2004. – 88 с.
10. Abreu, A. L. Molecular detection of HPV and Chlamydia trachomatis infections in Brazilian women with abnormal cervical cytology / A. L. Abreu, P. R. Nogara, R. P. Souza [et al.] // Am. J. Trop. Med. Hyg. – 2012. – Vol. 87. – P. 1149–1151.
11. Bosch, F. X. Comprehensive control of human papillomavirus infection and related diseases / F. X. Bosch, T. R. Broker, D. Forman [et al.] // Vaccine. – 2013. – Vol. 31, № 7. – P. SH1–31.
12. Jensen, K. E. Chlamydia trachomatis and risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in women with persistent human papillomavirus infection: a cohort study / K. E. Jensen, L. T. Thomsen, S. Schmiedel [et al.] // Sex Transm. Infect. – 2014. – Vol. 90, № 7. – P. 550–555. doi: 10.1136/sextrans-2013-051431. pmid:24728044
13. López-Romero, R. The cervical malignant cells display a down regulation of ER-α but retain the ER-β expression / R. López-Romero, E. Garrido-Guerrero, A. Randel-López [et al.] // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2013. – Vol. 15, № 8. – P. 1594–1602.
14. Rinaldi, S. Endogenous sex steroids and risk of cervical carcinoma: results from the EPIC study / S. Rinaldi, M. Plummer, C. Biessy [et al.] // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2011. – Vol. 20. – P. 2532–2540.
15. Roura, E. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: results from the EPIC cohort / E. Roura, X. Castellsague, M. Pawlita [et al.] // Int. J. Cancer. – 2014. – Vol. 135. – P. 453–466.
16. Safaeian, M. Chlamydia trachomatis and risk of prevalent and incident cervical premalignancy in a population-based cohort / M. Safaeian, K. Quint, M. Schiffman [et al.] // J. Nat. Cancer Inst. – 2010. – Vol. 102, № 23. – P. 1794–1804. doi: 10.1093/jnci/djq436.
17. Seraceni, S. High prevalence of hpv multiple genotypes in women with persistent chlamydia trachomatis infection / S. Seraceni, F. De Seta, C. Colli [et al.] // Infect. Agent

- Cancer. – 2014. – Vol. 30, № 9. doi: 10.1186/1750-9378-9-30.
18. Smelov, V. Lack of Significant Effects of Chlamydia trachomatis Infection on Cervical Adenocarcinoma

Risk: Nested Case-Control Study / V. Smelov, T. Gheit, K. Sundström [et al.] // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 5. – P. 156–215. doi: 19.1371/journal.pone.0156215.

References

1. Babaeva N. A. Gormonal'nyj i infekcionnyj faktory kancerogeneza organov zhenskoj reproduktivnoj sistemy. Moscow, 2013.
2. Belokrinskaya T. E., Frolova N. I., Tarbaeva D. A., Glotova E. Yu., Zolotareva A. A., Mal'tseva T. V. *Doktor.ru. Ginekologiya. Endokrinologiya. – Doktor.ru. Gynecology. Endocrinology.* 2015;12(2):14-17.
3. Davydov M. I., Aksel' E. M. *Vestnik RONTs im. N. N. Blokhina RAMN. – Journal of N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS.* 2010;21(2):160.
4. Mal'tseva L. I., Farrakhova L. N., Akhmetzyanova A. V., Nigmatullina N. A. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. – Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2012;11(4):53-56.
5. Pokul' L. V., Matveeva E. V. *Doktor.ru. Ginekologiya. Endokrinologiya. – Doctor.ru. Gynecology. Endocrinology.* 2015;12(2):18-23.
6. Prilepskaya V. N., Bebnova T. N. *Profilaktika raka sheyki matki. Rukovodstvo dlya vrachev.* Moscow: «MEDpress-inform», 2012.
7. Sukhikh G. T., Solodkiy V. A., Ashrafyan L. A., Rozhkova N. I. *Skrining i rannaya diagnostika ginekologicheskogo raka.* Moscow: «Molodaya gvardiya», 2011.
8. Frantsiyants E. M., Komarova E. F., Moiseenko T. I., Bondovkina V. A., Nikitina V. P., Cheryarina N. D., Spiridonova D. A., Men'shenina A. P., Boyko K. P. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. – Modern problems of science and education.* 2015;4. Available at: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=21032>
9. Frolova I. I., Babichenko I. I., Mestergazi G. M. *Tservikal'nye intraepitelial'nye neoplazii i diskertozy sheyki matki.* Moscow: «Dinastiya», 2004.
10. Abreu A. L., Nogueira P. R., Souza R. P., Silva M. C., Uchimura N. S., Zancho R. L., Ferreira E. C., Tognim M. C., Teixeira J. J., Gimenes F., Consolaro M. E. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2012;87:1149-1151.
11. Bosch F. X., Broker T. R., Forman D., Moscicki A. B., Gillison M. L., Doorbar J., Stern P. L., Stanley M., Arbyn M., Poljak M., Cuzick J., Castle P. E., Schiller J. T., Markowitz L. E., Fisher W. A., Canfell K., Denny L. A., Franco E. L., Steben M., Kane M. A., Schiffman M., Meijer C. J., Sankaranarayanan R., Castellsagué X., Kim J. J., Brotons M., Alemany L., Albero G., Diaz M., de Sanjosé S. *Vaccine.* 2013;31(7):1-31. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.07.026
12. Jensen K. E., Thomsen L. T., Schmiedel S., Frederiksen K., Norrild B., van den Brule A., Iftner T., Kjær S. K. *Sex Transm. Infect.* 2014;90(7):550-555. doi: 10.1136/sextrans-2013-051431
13. López-Romero R., Garrido-Guerrero E., Randel-López A., Manuel-Apolinar L., Piña-Sánchez P., Laqzós-Ochoa M., Mantilla A., Bandala C., Salcedo M. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2013;15(8):1594-1602.
14. Rinaldi S., Plummer M., Biessy C., Castellsague X., Overvad K., Krueger K., Tjonneland A., Clavel-Chapelon F., Chabbert-Buffet N., Mesrine S., Lukanova A., Kaaks R., Weikert C., Boeing H., Trichopoulou A., Lagiou P., Trichopoulos D., Palli D., Agnoli C., Tumino R., Vineis P., Panico S., Bueno-de-Mesquita B., van Kranen H. J., Peeters P. H. M., Bakken K., Lund E., Gram I. T., Rodriguez L., Bosch F. X., Sanchez M., Dorronsoro M., Navarro C., Gurrea A. B., Kjellberg L., Dillner J., Manjer J., Butt S., Khaw K., Wareham N., Allen N.E., Travis R., Romieu I., Ferrari P., Riboli E., Franceschi S. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011;20:2532-2540. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0753
15. Roura E., Castellsagué X., Pawlita M., Travier N., Waterboer T., Margall N., Bosch F. X., de Sanjosé S., Dillner J., Gram I. T., Tjonneland A., Munk C., Pala V., Palli D., Khaw K. T., Barnabas R. V., Overvad K., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M. C., Fagherazzi G., Kaaks R., Lukanova A., Steffen A., Trichopoulou A., Trichopoulos D., Klinaki E., Tumino R., Sacerdote C., Panico S., Bueno-de-Mesquita H. B., Peeters P. H., Lund E., Weiderpass E., Redondo M. L., Sánchez M. J., Tormo M. J., Barriarte A., Larrañaga N., Ekström J., Hørtlund M., Lindquist D., Wareham N., Travis R. C., Rinaldi S., Tommasino M., Franceschi S., Riboli E. *Int. J. Cancer.* 2014;135:453-466. doi: 10.1002/ijc.28666
16. Safaiean M., Quint K., Schiffman M., Rodriguez A. C., Wacholder S., Herrero R., Hildesheim A., Viscidi R. P., Quint W., Burk R. D. *J. Nat. Cancer Inst.* 2010;102(23):1794-1804. doi: 10.1093/jnci/djq436
17. Seraceni S., De Seta F., Colli C., Del Savio R., Pesel G., Zanin V., D'Agaro P., Contini C., Comar M. *Infect. Agent Cancer.* 2014;9:30. doi: 10.1186/1750-9378-9-30
18. Smelov V., Gheit T., Sundström K., McKay-Chopin S., Eklund C., Tommasino M., Dillner J. *PLoS One.* 2016;11(5):e0156215. doi: 19.1371/journal.pone.0156215

Сведения об авторах:

Франциянц Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 2001000(480), 89185354388; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Гуськова Наиля Катиловна, кандидат биологических наук, заведующая клинико-диагностической лабораторией; тел.: 2001000(450); e-mail: guskova.naila@mail.ru

Бандовкина Валерия Ахтямовна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник; тел.: 2001000(485); e-mail: super.gormon@yandex.ru

Моисеенко Татьяна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник; тел.: 89185488662; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Вовкочина Марина Ахмедовна, аспирант; тел.: 891855590030; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Черярина Наталья Дмитриевна, врач-лаборант лаборатории изучения патогенеза злокачественных опухолей; тел.: 2001000(486), 89518413654; e-mail: super.gormon@yandex.ru

Погорелова Юлия Александровна, кандидат биологических наук, научный сотрудник; тел.: 89515163988; e-mail: super.gormon@yandex.ru