

Ю.М. Степанов

Н.Е. Кушлинский

Днепропетровская
государственная медицинская
академия,
Днепропетровск, Украина

Российский онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина РАМН,
Москва, Россия

ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ ЭСТРОГЕНОВ И ПРОСТАГЛАНДИНОВ ГРУППЫ E В СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКЕ ЖЕЛУДКА У БОЛЬНЫХ АТРОФИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ С ПРЕДРАКОВЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ЭПИТЕЛИЯ

Ключевые слова: атрофический гастрит, предраковые изменения эпителия, дисплазия, рецепторы эстрогенов, простагландины E, радиоиммунологический метод.

Резюме. С помощью радиоиммунологического метода определено содержание рецепторов эстрогенов (РЭ) и простагландинов E (ПГЕ) в биоптатах слизистой оболочки желудка (СОЖ) у 132 больных хроническим атрофическим гастритом с морфологически верифицированными предраковыми изменениями слизистой оболочки, а также у 25 здоровых лиц. Установлено, что по мере прогрессирования изменений эпителия — от кишечной метаплазии до дисплазии — содержание РЭ и ПГЕ в СОЖ повышается, достигая максимальных значений у больных с дисплазией III степени тяжести.

ВВЕДЕНИЕ

Атрофический гастрит (АГ) занимает одно из основных мест в ряду предраковых состояний желудка. Многочисленные данные литературы свидетельствуют о непосредственной связи этой патологии с гастроканцерогенезом [2, 4, 8]. Механизм такой связи в силу своей сложности и многофакторности до конца не изучен. Тем не менее, сегодня можно утверждать, что прогрессирование патологического процесса при АГ способно привести к формированию новообразования. В этом случае, согласно многоступенчатой этиопатогенетической модели гастроканцерогенеза P. Correa [10], воспаление слизистой оболочки желудка (СОЖ), возникающее под влиянием различных факторов и продолжающееся в течение длительного времени, приводит к развитию в ней вначале кишечной метаплазии, затем дисплазии эпителиоцитов и наконец рака желудка.

Формирование звеньев цепи последовательных событий тесно связано с влиянием ряда эндогенных факторов, обуславливающих метаболическую, морфологическую и функциональную дезорганизацию СОЖ [2, 10]. Одним из таких факторов являются стероидные гормоны. Данные литературы свидетельствуют о возможной роли эстрогенов и их рецепторов (РЭ) в нормальном развитии и функционировании СОЖ, а также в процессах ее бластомогенеза [3, 9, 16].

Другим не менее важным фактором предраковой перестройки СОЖ являются простагландины группы E (ПГЕ). Обеспечивая резистентность слизистой оболочки к различным повреждающим воздействиям в физиологических условиях, ПГЕ при развитии патологии способны выполнять роль медиатора воспаления или даже промотора канцерогенеза в желудке [8, 15]. Различия указанных эффектов ПГЕ связаны с существованием двух изоформ

ключевого фермента их синтеза: конститутивной циклооксигеназы-1 и индуцибельной циклооксигеназы-2 [11]. На сегодня уже получены данные об усилении экспрессии циклооксигеназы-2 в опухолях желудка по сравнению с нормальной СОЖ [14, 17], что, на наш взгляд, позволяет говорить о вероятной роли ПГЕ как промоторного фактора.

Учитывая наличие общих «точек приложения» РЭ и ПГЕ в механизме дезорганизации СОЖ в процессе гастроканцерогенеза, мы сочли целесообразным определить их содержание у больных АГ при различной выраженности предраковых изменений СОЖ.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовали 132 больных (65 женщин и 67 мужчин) хроническим АГ в возрасте от 19 до 75 лет. Больных распределили на 6 групп в зависимости от степени выраженности предраковых изменений СОЖ: гастрит без перестройки эпителия (n = 22); с тонкокишечной метаплазией (n = 23); с толстокишечной метаплазией (n = 22); с дисплазией I степени (n = 23), II степени (n = 21), III степени (n = 21). Контрольную группу (n = 20) составили пациенты, которые по результатам эндоскопического и морфологического исследования признаны здоровыми.

Состояние СОЖ оценивали с помощью гастрофиброскопии с биопсией и последующим морфологическим исследованием. При этом у каждого больного получали 6–8 биоптатов из различных отделов желудка. Часть из них подвергали морфологическому анализу, другую — замораживали в жидком азоте и использовали для определения РЭ и ПГЭ. Структурные изменения СОЖ оценивали по методике Л.И. Аруина [1], при этом определяли ак-

тивность воспаления, наличие атрофии, кишечной метаплазии, дисплазии. Согласно общепринятым критериям [12] выделяли 3 степени тяжести дисплазии: I — легкая, II — умеренная, III — тяжелая.

Содержание РЭ определяли радиоиммунологически с помощью модифицированного метода [5]. При этом специфическое связывание 2,4,5,6-³H-эстрадиола-17 («Amersham», Великобритания) с белками-рецепторами в образцах тканей определяли при насыщающей концентрации радиоактивного лиганда 10 нмоль/л и выражали в фемтомолях (фмоль) связанного лиганда на 1 мг общего белка в пробе цитозоля.

ПГЕ также определяли радиоиммунологически с использованием наборов фирмы «Clinical Assays» (США) после предварительной их экстракции из гомогенатов тканей в кислой среде (рН 3,5–4,0) этилацетатом по методу R. Karmali [13]. При этом в качестве внутреннего стандарта использовали ³H-простагландин E₂ («Amersham», Великобритания). Концентрацию ПГЕ выражали в нг/г ткани.

Математический анализ результатов исследования проводили с использованием системы программ статистической обработки данных медицинского обследования с оценкой достоверности в группах с помощью критерия Стьюдента. Отличия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что частота выявления РЭ в СОЖ здоровых лиц (Кз), больных АГ без перестройки эпителия (АГбп) и пациентов с наличием тонкокишечной метаплазии (I тип, КМ I) в целом невысокая как у женщин, так и у мужчин и не превышает 3% от общего количества обследованных лиц. При этом уровни РЭ в СОЖ здоровых лиц составляют 18 ± 4 фмоль/мг у женщин и 15 ± 3 фмоль/мг у мужчин, а в указанных выше группах пациентов соответствующие значения РЭ близки к контрольным (рис. 1, 2).

У больных с более выраженной перестройкой эпителия — толстокишечной метаплазией (II тип, КМ II) РЭ выявляли несколько чаще (у 7% женщин и 5% мужчин), а уровень их был более высоким (26 ± 6 и 22 ± 5 фмоль/мг соответственно), однако при этом указанные отклонения имели характер тенденции ($p > 0,05$).

Развитие диспластических изменений СОЖ у больных АГ приводило к более отчетливой экспрессии в ней РЭ. Так, у больных с дисплазией легкой степени (Д I) РЭ определяли чаще (у 11% женщин и 10% мужчин) по сравнению с пациентами, у которых выявлена перестройка эпителия по типу КМ I и КМ II, а также с пациентами контрольной группы. В тех случаях, когда РЭ обнаруживали, уровни их в СОЖ достигали 36 ± 6 фмоль/мг у женщин и 30 ± 5 фмоль/мг у мужчин, что в 2 раза превышает аналогичный показатель у здоровых лиц ($p < 0,05$).

Дисплазия умеренной степени тяжести (Д II) характеризовалась еще более высокой частотой выявления РЭ (у 18% женщин и 13% мужчин). Повышенные указанных показателей сочетались с избыточ-

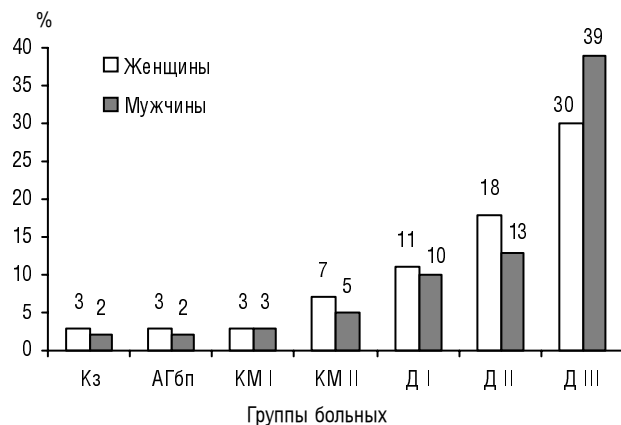
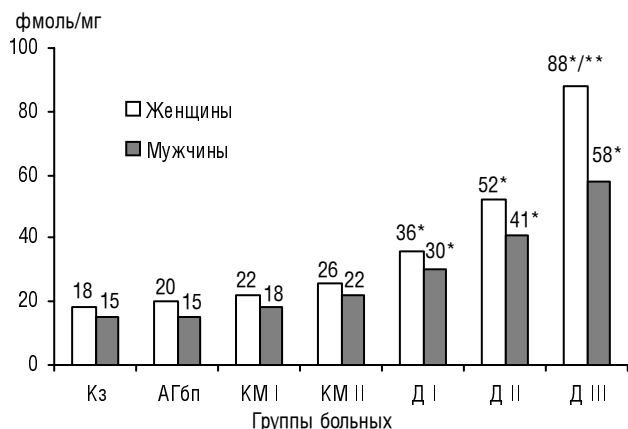


Рис. 1. Частота выявления РЭ в СОЖ у больных с предраковыми изменениями эпителия



* $p < 0,05$ в сравнении с контролем

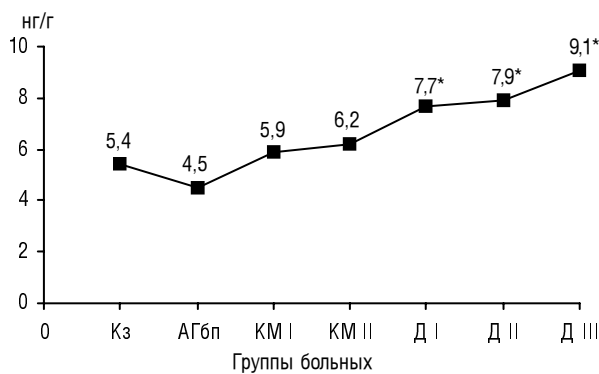
** $p < 0,05$ в сравнении с Д II

Рис. 2. Средние уровни РЭ в СОЖ у больных с предраковыми изменениями эпителия

ными уровнями РЭ в СОЖ как у женщин, так и у мужчин, достигающими 52 ± 7 и 41 ± 6 фмоль/мг соответственно ($p < 0,05$ по сравнению с показателями в контрольной группе).

Развитие у пациентов дисплазии тяжелой степени (Д III) сопровождалось еще более высокой экспрессией РЭ в СОЖ. В отличие от групп, описанных выше, частота выявления РЭ возрастала у мужчин (почти в 20 раз) более значительно, чем у женщин (в 10 раз) и достигала 39 и 30% соответственно (см. рис. 1). Уровни РЭ в СОЖ у больных этой группы оказались наиболее высокими из всех, описанных в настоящем исследовании, и достигали 88 ± 8 фмоль/мг у женщин и 58 ± 6 фмоль/мг у мужчин. Уровень РЭ у мужчин с Д III статистически достоверно ($p < 0,05$) повышался по сравнению с аналогичными показателями у здоровых лиц, у больных с АГбп, а также с КМ I и КМ II. У женщин с Д III уровень РЭ был достоверно выше, чем во всех исследованных группах, включая пациентов с Д II ($p < 0,05$).

Определение содержания ПГЕ у больных хроническим АГ с предраковыми изменениями СОЖ также позволило выявить определенные закономерности (рис. 3). У больных с АГбп их концентрация составила в среднем $4,5 \pm 0,6$ нг/г, практически не отличаясь от таковой у пациентов контрольной группы ($p > 0,05$), у которых средний уровень ПГЕ в СОЖ составил $5,4 \pm 0,8$ нг/г.



* $p < 0,05$ в сравнении с контролем

Рис. 3. Содержание ПГЕ в СОЖ у больных с предраковыми изменениями эпителия

Развитие перестройки эпителия СОЖ сопровождалось ступенчатым повышением в ней содержания ПГЕ. При этом наличие КМ I и КМ II обуславливало умеренное повышение концентрации ПГЕ до $5,9 \pm 0,6$ и $6,2 \pm 0,7$ нг/г соответственно ($p > 0,05$). У больных с дисплазией эпителия СОЖ повышение концентрации ПГЕ оказывалось более выраженным. Так, при Д I указанный показатель составлял $7,7 \pm 0,5$ нг/г, достоверно превышая при этом контрольные значения ($p < 0,05$); при Д II он возрос до $7,9 \pm 0,4$ нг/г ($p < 0,05$), а развитие дисплазии тяжелой степени (Д III) обуславливало повышение концентрации ПГЕ в СОЖ до $9,1 \pm 0,6$ нг/г — максимального из аналогичных показателей, описанных в настоящем исследовании ($p < 0,05$).

Таким образом, проведенные исследования, на наш взгляд, позволяют говорить об участии РЭ и ПГЕ в начальных стадиях (инициации и промоции) гастроинтестинального канцерогенеза, о чем свидетельствует их накопление в СОЖ у больных АГ с эпителиальной дисплазией. Об этом свидетельствуют и результаты наших предыдущих исследований, в которых установлено значительное повышение содержания РЭ [7] и ПГЕ [6] в тканях у больных раком желудка.

ВЫВОДЫ

1. Экспрессия РЭ и ПГЕ в СОЖ при АГ зависит от степени выраженности перестройки эпителия.
2. Уровни РЭ и ПГЕ в СОЖ у больных АГ без перестройки эпителия и с кишечной метаплазией незначительно отличаются от аналогичных показателей у здоровых лиц.
3. Развитие на фоне АГ эпителиальной дисплазии приводит к повышению экспрессии РЭ и ПГЕ в СОЖ.
4. Содержание РЭ и ПГЕ прямо зависит от степени выраженности дисплазии, при этом максимальных значений их уровни достигают у больных с дисплазией тяжелой степени (Д III).
5. Избыточную экспрессию РЭ и ПГЕ в СОЖ можно рассматривать в качестве предиктора злокачественного потенциала эпителиальной дисплазии у больных АГ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин ЛИ. Новая международная морфологическая классификация гастрита (модификация Сиднейской системы). *Арх. патологии* 1997; **59** (3): 3–7.

2. Аруин ЛИ, Капуллер ЛЛ, Исаков ВА. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника. Москва: Триада-Х, 1998. 483 с.

3. Бассалык ЛС, Кузьмина ЗВ, Муравьева НИ и др. Рецепторы стероидных гормонов в опухолях человека. Москва: Медицина, 1987. 221 с.

4. Далидович КК. Предраковые состояния органов пищеварения. Минск: Технопринт, 1996. 241 с.

5. Дегтярь ВГ, Милосердов ЮВ, Кушлинский НЕ. Метод количественного определения андрогенов при изучении их метаболизма. *Вопр мед химии* 1982; (6): 131–4.

6. Степанов ЮМ. Простагландины группы E в тканях опухолей больных раком желудка. *Укр біохім журн* 1999; **71** (3): 108–11.

7. Степанов ЮМ, Кушлинский НЕ. Качественная и количественная характеристика эстрогенных рецепторов у больных атрофическим гастритом и раком желудка. *Укр біохім журн* 1999; **71** (2): 86–90.

8. Хендерсон ДМ. Патология органов пищеварения. Москва: Бином, 1997. 284 с.

9. Юшков ПВ. Рецепторы половых гормонов в слизистой оболочке желудка при его предраке и раке. *Арх патологии* 1997; **59** (3): 24–7.

10. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process. First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Rev* 1992; **52**: 6735–40.

11. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. *Ann Clin Lab Sci* 2000; **30** (1): 3–21.

12. Grundman F. Histologic types and possible initial stages in early gastric carcinoma. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg.)* 1975; **154** (3): 256–80.

13. Karmali R, Welt S, Thaler H, Lefevre F. Prostaglandins in breast cancer: relationship to disease stage and hormone status. *Brit J Cancer* 1983; **48**: 689–96.

14. Lim HY, Joo HI, Choi IH, et al. Increased expression of cyclooxygenase-2 protein in human gastric carcinoma. *Clin Cancer Res* 2000; **6** (2): 519–25.

15. Spaziani E, Genco A, Neri T, et al. Chronic gastritis and prostaglandins. Results of endoscopic screening. *Minerva Gastroenterol Dietol* 1994; **40** (4): 167–75.

16. Theodoropoulos GE, Lazaris AC, Panoussopoulos D, et al. Significance of estrogen receptors and cathepsin D tissue detection in gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 1995; **58** (3): 176–83.

17. Uefuji K, Ichikura T, Mochizuki H. Cyclooxygenase-2 expression is related to prostaglandin biosynthesis and angiogenesis in human gastric cancer. *Clin Cancer Res* 2000; **6** (1): 135–8.

EXPRESSION OF ESTROGEN RECEPTORS AND PROSTAGLANDINS E IN GASTRIC MUCOSA IN PATIENTS WITH ATROPHIC GASTRITIS ASSOCIATED WITH PRECANCEROUS CHANGES OF GASTRIC EPITHELIUM

Yu. M. Stepanov, N. E. Kushlinskiy

Summary. The contents of estrogen receptors (ER) and prostaglandins E (PGE) in biopsies of gastric mucosa (GM) were studied in 132 patients with chronic atrophic gastritis associated with morphologically verified precancerous changes in mucosa and in 25 healthy subjects. It was established that the more severe the changes occurring in epithelium (from intestinal metaplasia to dysplasia), the higher the levels of ER and PGE in GM. The maximum levels were observed in patients with severe dysplasia (degree III).

Key Words: atrophic gastritis, precancerous changes of epithelium, dysplasia, estrogen receptors, prostaglandins E, radioimmunological methods.