

*О.И. Кит, Е.М. Франциянц, И.В. Каплиева, В.А. Бандовкина, Ю.А. Геворкян,
Н.В. Солдаткина, Е.А. Дженкова, Н.Д. Черярина, И.А. Горошинская, Н.С. Самойленко,
А.В. Шапошников, Ю.С. Сидоренко*

Уровень стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина и секс-стероид-связывающего глобулина в тканях больных раком желудка

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на Дону

Гормоны и их рецепторы являются важными эффекторами, обеспечивающими взаимосвязь первичной опухоли и метастатических ниш.

Цель — изучить содержание стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина (Прл) и секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ) в ткани рака желудка (РЖ), сальника и брюшины.

Материалы и методы. Методом ИФА определяли уровень стероидных гормонов, их рецепторов, Прл и СССР в первичной опухоли, сальнике и брюшине у пациентов из основных групп: 1 (M0) — РЖ Т3–4aN0–3M0 (n=24) и 2 (M1) — РЖ Т3–4aN0–3M1 (n=21); в желудке, сальнике и брюшине — у пациентов из группы сравнения — неонкологические заболевания (n=17).

Результаты. Отличительной особенностью РЖ (M0) были высокие уровни рецепторов эстрогенов α (ER α) — в 1,2 раза ($p<0,05$) и прогестерона (PR) — в 3,5 раза и содержание СССР — в 1,4 раза ($p<0,05$), а в сальнике/брюшине увеличивалось содержание ER α — в 2,4 раза/3,9 раза, ER β — в 1,5 раза ($p<0,05$)/2,5 раза, PR — в 2,2 раза/1,5 раза ($p<0,05$). РЖ при M1 характеризовался низким уровнем ER α . При этом в первичной опухоли, сальнике и брюшине редуцировался эстрадиол — соответственно в 4,2 раза; 4,0 раза и 8,6 раза и возрастали свободный тестостерон — в 18,9 раза; 2,0 раза и 2,8 раза и Прл — в 8,0 раз; 7,6 раза и 1,7 раза ($p<0,05$).

Выводы. Повышенный уровень ER α , ER β и PR в метастатических нишах при РЖ можно рассматривать как один из факторов, защищающий ткани от метастатической колонизации, при этом содержание ER α и Прл в нишах коррелирует с их содержанием в ткани РЖ при M1 и M0.

Ключевые слова: рак желудка, метастатические ниши, стероидные гормоны, рецепторы стероидных гормонов, пролактин, секс-стероид-связывающий глобулин

Введение

Рак желудка является одним из наиболее распространенных видов рака и одной из основных причин смерти онкологических больных во всем мире. В настоящее время прилагаются огромные усилия по изучению клеточных и молекулярных механизмов, ведущих к развитию и прогрессированию рака желудка, в надежде улучшить профилактику, раннюю диагностику и точное персонализированное лечение этой злокачественной нозологии [1].

Эстрогены представляют собой класс стероидов, первоначальная функция которых определялась как регулирование развития и роста репродуктивной системы человека. Эстрогены оказывают свое влияние на специфические клетки посредством активации их родственных рецепторов — рецепторов эстрогенов (ER). Также было обнаружено, что эстрогены и ER вовлечены в другие физиологические и патологические процессы [2]. ER α и ER β были впервые выделены из клеток рака молочной железы человека MCF7 и из предстательной железы крысы в 1986 и 1996 гг. соответственно [3]. Эти рецепторы являются членами суперсемейства ядерных рецепторов, которые могут преобразовывать внеклеточные сигналы в транскрипционные ответы и обладают различными структурными характеристиками белка, распределением в тканях и функциями [2, 4]. В определенных типах клеток ER α и ER β обладают различной активностью [5].

Экспрессия ER была описана в различных опухолях человека [6, 7]. В то время как клинико-патологическая и прогностическая значимость ER при раке желудка считается значительной, взаимодействие между α - и β -рецепторами пока еще клинически неясно [8]. Кроме того, роль экспрессии ER при раке желудка отличается от исследования к исследованию. Некоторые исследования показали, что aberrантная экспрессия мРНК ER α и ER β в опухолях связана с метастазированием в печень и лимфатические

узлы, в других работах не выявили связь между экспрессией ER и какими-либо признаками прогрессии опухоли [4]. Одни учёные установили, что экспрессия ER была связана с поздней стадией и плохой выживаемостью, тогда как другие пришли к совершенно иному заключению [9–11]. Часть исследователей утверждала, что ER α не экспрессировался, в то время как ER β в избытке экспрессировался в неопластической ткани рака желудка [8], а другими было показано, что оба рецептора были экспрессированы [10–12]. Механизм канцерогенеза, связанного с ER, неясен, и использование эстрогенов в терапевтических целях может увеличить риск развития других видов рака — рака молочной железы или яичников [9, 13]. Одна из возможных ролей ER β заключается в смягчении транскрипционной активности ER α , и, таким образом, относительный уровень экспрессии двух изоформ может быть ключевым фактором для определения клеточных ответов на агонисты и антагонисты. Сообщалось об экспрессии ароматазы в клетках рака желудка и их способности продуцировать эстрадиол [14]. Кроме того, были проведены ограниченные исследования роли рецепторов андрогенов (AR) при раке желудка [10, 15]. Несмотря на растущее число исследований, изучающих роль ER α , ER β и AR при раке желудка, в выводах этих работ остаются противоречия [16]. Исходя из вышесказанного, изучение роли стероидных гормонов и их рецепторов при раке желудка, несомненно, предоставит дополнительные мишени для лечения этого заболевания.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня стероидных гормонов, их рецепторов, пролактина и секс-стероид-связывающего глобулина в тканях рака желудка, брюшины и сальника.

Материалы и методы

В исследование включено 62 больных, находившихся на лечении в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ в период с 2017 по 2018 г. Работа выполнена по решению этического комитета ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, протокол № 19/1 от 06 октября 2017 г.

Больные были распределены на две основные группы и одну группу сравнения.

Первую основную группу составили 24 больных с диагнозом рак желудка T3–4aN0–3M0 без метастатического поражения брюшины и большого сальника, из них 15 (62,5%) — мужчин, 9 (37,5%) — женщин. Средний возраст пациентов — 64,0 года. Двадцати больным выполнена гастрэктомия, четырём больным — дистальная субтотальная резекция желудка. Гистологический тип опухолей: G2 аденокарциномы (58,3%, 14 больных) и G3 аденокарциномы (41,7%, 10 больных). Для исследований брались: ткань опухоли желудка, ткань брюшины и большого сальника.

Вторую основную группу составил 21 больной с диагнозом рак желудка T3–4aN0–3M1 с метастатическим

поражением брюшины и большого сальника, из них 10 (48%) — мужчин, 11 (52%) — женщин. Средний возраст пациентов — 59,5 года. Одиннадцати больным выполнена диагностическая операция с биопсией метастатических очагов брюшины и сальника, восьми больным — циторедуктивная гастрэктомия, двум больным — циторедуктивная дистальная резекция желудка. Гистологический тип опухолей: G2 аденокарциномы (57,1%, 13 больных), G4 аденокарциномы (14,3%, 3 больных), G3 аденокарциномы (28,6%, 6 больных). Для исследований брались: ткань опухоли желудка, ткань брюшины и большого сальника с метастазами.

Группу сравнения составили 17 больных с неонкологическими заболеваниями, из них 6 (35,2%) — мужчин, 11 (64,8%) — женщин. Средний возраст пациентов — 39,1 год. Четырнадцати больным выполнена холецистэктомия по поводу холецистита, трём больным — грыжесечение с пластикой. Для исследований брали: ткань брюшины и большого сальника.

Из тканей получали 10% цитозольные фракции, приготовленные на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА методом определяли уровень: эстрогена (E1), эстрадиола (E2), эстриола (E3), общего и свободного тестостерона (Тобц и Тсв), прогестерона (P4) (General — без видовой специфичности, Cloud-Clone Corp, Китай), пролактина (Прл), секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), рецепторов эстрогенов α и β (ER α и ER β), андрогенов (AR) и прогестерона (PR) (Human, Cloud-Clone Corp, Китай). Расчет результатов осуществляли по инструкции к соответствующему ИФА-набору, пересчитывая полученный результат на грамм ткани. Результаты выражали в нг/г ткани или пг/г ткани в зависимости от концентрации стандарта в конкретном наборе.

Статистическая обработка результатов выполнена с применением пакета программ SPSS 11.5 for Windows. Полученные данные подвергали анализу на соответствие распределения признаков нормальному закону распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. При соответствии полученных выборок нормальному распределению, использовали параметрический критерий Стьюдента, при несоответствии — непараметрический критерий Манна–Уитни. Данные таблиц представлены в виде $M \pm m$, где M — среднее арифметическое значение, m — стандартная ошибка среднего.

Результаты

Результаты изучения уровня рецепторов стероидных гормонов в ткани злокачественной опухоли желудка, сальнике и брюшине в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в табл. 1.

В ткани рака желудка T3–4aN0–3M1 уровень ER α был снижен относительно уровня в группе сравнения в 1,7 раза ($p < 0,05$), а при T3–4aN0–3M0, напротив, повышен в 1,2 раза ($p < 0,05$). ER β и AR не изменялись в обоих случаях. PR при T3–4aN0–3M1 не отличался от контроля, а при T3–4aN0–3M0 — был повышен в 3,5 раза. В ткани сальника и брюшины при T3–4aN0–3M1 уровень ER α и β , AR и PR не отличался от соответствующего уровня в группе сравнения, а при T3–4aN0–3M0 был повышен: ER α — в 2,5 раза и 2,4 раза, ER β — в 2,5 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$),

PR — в 2,2 раза и 1,5 раза ($p < 0,05$). Уровень AR в ткани сальника и брюшины при T3–4aN0–3M0 не отличался от значений в группе сравнения.

Результаты изучения уровня стероидных гормонов, пролактина и СССГ в ткани злокачественной опухоли желудка, сальнике и брюшине в зависимости от наличия или отсутствия метастатических очагов в перитонеальной полости представлены в табл. 2.

Найдено, что во всех исследуемых образцах уровень эстрогена был повышен относительно соответствующего уровня в группе сравнения: в ткани рака желудка при T3–4aN0–3M1 и T3–4aN0–3M0 — в 1,5 раза и 1,7 раза соответственно, в ткани сальника — в 5,9 раз и 3,2 раза, в ткани брюшины — в 7,6 раза и 3,8 раза соответственно. Однако статистически значимые отличия уровня эстрогена в зависимости от распространенности процесса были только в ткани сальника и брюшины, причем при M1 содержание гормона было в 1,8–2 раза выше, чем при M0.

Уровни эстриола, общего тестостерона, прогестерона и СССГ в исследуемых образцах сальника и брюшины не отражали изменения этих показателей в ткани рака желудка и не имели принципиальных отличий между M1 и M0.

Вместе с тем, интересные особенности найдены в содержании эстрадиола, свободного тестостерона и пролактина. Так в ткани опухоли уровень этих гормонов при T3–4aN0–3M1 и T3–4aN0–3M0 имел различные значения относительно уровня в группе сравнения: при M0 не отличался, а при M1 уровень эстрадиола был снижен в 4,2 раза, а свободного тестостерона и пролактина, напротив, повышен в 18,9 раза и 8,0 раз соответственно. В ткани сальника и брюшины уровень эстрадиола при M1 как и в ткани опухоли был снижен относительно уровня в группе сравнения в 4,0 раза и 8,6 раза соответственно, а при M0 — не имел статистически значимых отличий. Уровень свободного тестостерона в ткани сальника и брюшины при M1 как и в ткани опухоли был повышен относительно соответствующего уровня в группе сравнения в 2,0 раза и 2,7 раза соответственно, а при M0 — не отличался от него. Содержание пролактина в ткани сальника и брюшины, как и в ткани опухоли при M1 было повышено относительно соответствующего уровня в группе сравнения в 7,6 раза и 1,7 раза соответственно, а при M0 — не отличалось от него.

Таблица 1. Уровень рецепторов в тканях у больных раком желудка

	Рак желудка			Сальник			Брюшина		
	К	M0	M1	К	M0	M1	К	M0	M1
ER α , нг/гтк	132,0 \pm 10,8	153,8\pm9,6¹	76,7\pm8,3^{1,2}	56,2 \pm 5,4	141,3\pm11,8¹	58,4\pm4,9²	31,2 \pm 5,3	74,0\pm5,8¹	40,6\pm6,9²
ER β , нг/гтк	11,4 \pm 0,9	13,2 \pm 1,2	10,8 \pm 1,1	8,8 \pm 0,7	22,1\pm1,6¹	10,5\pm0,9²	8,4 \pm 0,7	12,5\pm1,1¹	9,4 \pm 0,8
AR, нг/гтк	14,3 \pm 1,3	13,9 \pm 1,4	14,9 \pm 1,5	13,5 \pm 1,5	13,6 \pm 1,4	12,3 \pm 1,2	14,1 \pm 1,5	12,5 \pm 1,3	13,5 \pm 1,4
PR, нг/гтк	4,4 \pm 0,6	15,6\pm1,4¹	5,8\pm0,9²	1,0 \pm 0,08	2,2\pm0,1¹	1,0\pm0,1²	0,9 \pm 0,08	1,2\pm0,1¹	0,9 \pm 0,07

Примечание. ¹ — статистически значимые отличия по отношению к показателям в группе сравнения, ² — статистически значимые отличия по отношению к показателям M0; К — группа сравнения, M0 и M1 — больные без и с метастатическим поражением брюшины и сальника, ER α и ER β — рецепторы эстрогенов α и β , AR — рецепторы андрогенов, PR — рецепторы прогестерона

Таблица 2. Уровень гормонов и СССГ в тканях у больных раком желудка

	Рак желудка			Сальник			Брюшина		
	К	M0	M1	К	M0	M1	К	M0	M1
E1, пг/гтк	789,1 \pm 67,3	1329,0\pm114¹	1175,0\pm98,4¹	153,2 \pm 16,8	495,7\pm43,1¹	896,7\pm74,5^{1,2}	80,9 \pm 7,2	310,4\pm28,5¹	614,4\pm52,3^{1,2}
E2, нм/гтк	12,1 \pm 1,4	15,9 \pm 1,7	2,9\pm0,3^{1,2}	9,5 \pm 0,8	8,3 \pm 0,8	2,4\pm0,3^{1,2}	6,0 \pm 0,7	7,2 \pm 0,8	0,7\pm0,08^{1,2}
E3, нм/гтк	25,0 \pm 2,3	5,2\pm0,6¹	2,5\pm0,3^{1,2}	4,0 \pm 0,4	5,6\pm0,6¹	4,6 \pm 0,5	6,9 \pm 0,7	5,5 \pm 0,7	5,8 \pm 0,6
Тобщ., нм/гтк	21,6 \pm 1,9	16,3\pm1,8¹	15,4\pm1,6¹	9,5 \pm 0,8	16,2\pm1,5¹	18,1\pm1,7¹	10,6 \pm 1,2	12,3 \pm 1,3	14,4\pm1,5¹
Тсв., пг/гтк	3,4 \pm 0,4	2,9 \pm 0,3	64,4\pm5,7^{1,2}	28,6 \pm 2,5	26,9 \pm 2,7	57,7\pm6,2^{1,2}	25,3 \pm 2,6	31,2 \pm 3,3	71,5\pm6,9^{1,2}
P4, нм/гтк	0,5 \pm 0,05	0,4 \pm 0,04	0,5 \pm 0,07	0,4 \pm 0,05	0,6 \pm 0,07	0,5 \pm 0,04	0,3 \pm 0,03	0,4\pm0,05¹	0,5\pm0,06¹
Прл, мМЕ/гтк	5,2 \pm 0,8	6,8 \pm 1,7	41,5\pm3,7^{1,2}	3,9 \pm 0,4	4,5 \pm 0,5	29,5\pm3,0^{1,2}	6,3 \pm 0,7	7,4 \pm 0,7	10,9\pm1,1^{1,2}
СССГ, нм/гтк	8,4 \pm 0,9	11,8\pm1,2¹	6,6\pm0,7^{1,2}	12,0 \pm 1,3	9,8 \pm 1,1	11,2 \pm 1,2	2,1 \pm 0,25	10,1\pm1,3¹	9,4 \pm 1,1 ¹

Примечание. ¹ — статистически значимо по отношению к показателям в группе сравнения; ² — статистически значимо по отношению к показателям в группе M0; К — группа сравнения, M0 и M1 — больные без и с метастатическим поражением брюшины и большого сальника, E1 — эстрон, E2 — эстрадиол, E3 — эстриол, Тобщ и Тсв — тестостерон соответственно общий и свободный, P4 — прогестерон, Прл — пролактин, СССГ — секс-стероид-связывающий глобулин.

Обсуждение

Несмотря на рост исследований, изучающих роль ER α , ER β и AR при раке желудка, выводы остаются противоречивыми [16]. Эпидемиологические данные свидетельствуют о двукратном преобладании рака желудка у мужчин по сравнению с женщинами во всём мире [1, 17]. Было показано, что тамоксифен, препарат из группы антиэстрогенов, вызывает прогрессирование опухоли и повышает общие шансы развития аденокарциномы желудка [18], что указывает на важность передачи сигналов эстрогенов в патогенезе рака желудка, а гормонотерапия может быть полезной стратегией для лечения этой болезни в случае гормонозависимого роста опухоли [19].

В то время как клинико-патологическая и прогностическая значимость ERs при раке желудка, по-видимому, значительна [8], взаимодействие между α и β рецепторами пока еще клинически неясно. Более того, положительный показатель экспрессии ER при раке желудка отличается от исследования к исследованию, причем ER β экспрессируются обильнее, чем ER α , и в разных подтипах рака желудка. Хотя некоторые исследования показали, что aberrантная экспрессия мРНК ER α и ER β в опухолях связана с метастазированием в печень и метастазированием в лимфатические узлы, другие показали, что не было никакой связи между экспрессией ER и какими-либо клиническими переменными [4]. Кроме того, механизм канцерогенеза, связанного с ER, неясен, и использование эстрогенов в терапевтических целях может увеличить риск развития других видов рака; побочные эффекты эстрогенов также проблематичны [4, 9, 10]. Дробная агонистическая активность тамоксифена через ER α в некоторых случаях может быть полностью отменена при коэкспрессии ER β [9].

Примечательно, что роль эстрогенов в стимуляции роста раковых клеток желудка связана с их концентрацией [12]. Обнаружено, что физиологически низкая концентрация эстрогенов стимулирует экспрессию ER α 36 и рост клеток рака желудка, тогда как высокие концентрации эстрогенов подавляют экспрессию ER α 36 и рост клеток рака желудка. Эта взаимосвязь между концентрацией эстрогенов и его функцией может объяснить преобладание рака желудка у мужчин [20].

Заключение

Очевидно, что содержание ER α и PR в сальнике и брюшине коррелирует с их содержанием в ткани рака желудка при T3–4aN0–3M0 и T3–4aN0–3M1. Более высокий уровень ER α , ER β и

PR в ткани брюшины и сальника в группе M₀ можно рассматривать как один из факторов, связанных с особенностями метастазирования рака желудка, являющийся при этом защитным.

В группе M1 снижение уровней эстрадиола и эстриола, а также СССГ и рецепторов ER/PR как в ткани первичной опухоли, так и в пораженных метастазами сальнике и брюшине в совокупности может приводить к уменьшению концентрации эстрогенов, и, возможно, отражает ослабление их регуляторных эффектов. При этом рост уровня эстрона, свободного тестостерона и пролактина в пораженных метастазами тканях может свидетельствовать об усилении ростовых процессов в этих органах. Снижение уровня эстрадиола при одновременном повышении уровней свободного тестостерона и пролактина в ткани первичной опухоли можно считать маркерными для метастазирования в перитонеальную полость. Корреляция уровня этих гормонов в сальнике и брюшине при наличии метастазов в этих органах подтверждает принцип «почва и семя».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ur Rahman MS, Cao J. Estrogen receptors in gastric cancer: Advances and perspectives // World journal of gastroenterology. 2016;22(8):2475–2482. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i8.2475>
2. Lee HR, Kim TH, Choi KC. Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER and ER β , identified by estrogen receptor knockout mouse // Lab Anim Res. 2012;28:71–76.
3. Welboren WJ, Sweep FC, Span PN, Stunnenberg HG. Genomic actions of estrogen receptor alpha: what are the targets and how are they regulated? // Endocr Relat Cancer. 2009;16:1073–1089.
4. Park MA, Hwang KA, Choi KC. Diverse animal models to examine potential role(s) and mechanism of endocrine disrupting chemicals on the tumor progression and prevention: Do they have tumorigenic or anti-tumorigenic property? // Lab Anim Res. 2011;27:265–273.
5. Zhao C, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. ESR2 (Estrogen Receptor 2 (ER beta)) // Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol. 2009;13:4.
6. Hayashi S, Yamaguchi Y. Estrogen signaling pathway and hormonal therapy // Breast Cancer. 2008;15:256–261.
7. Wigle DT, Turner MC, Gomes J, Parent ME. Role of hormonal and other factors in human prostate cancer // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. 2008;11:242–259.
8. Matsuyama S, Ohkura Y, Eguchi H, Kobayashi Y, Akagi K, Uchida K, Nakachi K, Gustafsson JA, Hayashi S. Estrogen

- receptor beta is expressed in human stomach adenocarcinoma // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002;128:319–324.
9. Xu CY, Guo JL, Jiang ZN, Xie SD, Shen JG, Shen JY, Wang LB. Prognostic role of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta in gastric cancer // *Ann Surg Oncol*. 2010;17:2503–2509.
 10. Gan L, He J, Zhang X, Zhang Y.J, Yu G.Z, Chen Y, Pan J, Wang JJ, Wang X. Expression profile and prognostic role of sex hormone receptors in gastric cancer // *BMC cancer*. 2012;12:566.
 11. Yi JH, Do IG, Jang J, Kim ST, Kim KM, Park SH, Park JO, Park Y.S, Lim HY, Kang WK. Anti-tumor efficacy of fulvestrant in estrogen receptor positive gastric cancer // *Scientific reports*. 2014:4.
 12. Wang M, Pan JY, Song G.R, Chen HB, An LJ, Qu SX. Altered expression of estrogen receptor alpha and beta in advanced gastric adenocarcinoma: correlation with prothymosin alpha and clinicopathological parameters // *Eur J Surg Oncol*. 2007;33:195–201.
 13. Guo JL, Xu CY, Jiang ZN, Dong MJ, Xie SD, Shen JG, Cao J, Wang LB. Estrogen receptor beta variants mRNA expressions in gastric cancer tissues and association with clinicopathologic parameters // *Hepatogastroenterology*. 2009;57:1584–1588.
 14. Izawa M, Inoue M, Osaki M, Ito H, Harada T, Terakawa N, Ikeguchi M. Cytochrome P450 aromatase gene (CYP19) expression in gastric cancer // *Gastric Cancer*. 2008;11(2):103–110. <https://doi.org/10.1007/s10120-008-0463-x>
 15. Zhang BG, Du T, Ming-de Zang QC, Fan ZY, Li JF, Yu BQ, Su LP, Li C, Yan C, Gu QL. Androgen receptor promotes gastric cancer cell migration and invasion via AKT-phosphorylation dependent upregulation of matrix metalloproteinase 9 // *Oncotarget*. 2014;5:10584. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.2513>
 16. Tang W, Liu R, Yan Y, Pan X, Wang M, Han X, Zhang Z. Expression of estrogen receptors and androgen receptor and their clinical significance in gastric cancer // *Oncotarget*. 2017;8(25):40765–40777. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.16582>
 17. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics // *CA Cancer J Clin*. 2011;61:69–90.
 18. Chandanos E, Lindblad M, Rubio CA, Jia C, Warner M, Gustafsson JA, Lagergren J. Tamoxifen exposure in relation to gastric adenocarcinoma development // *Eur J Cancer*. 2008;44:1007–1014. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.02.049>
 19. Ryu WS, Kim JH, Jang Y.J, Park SS, Um JW, Park SH, Kim SJ, Mok Y.J, Kim CS. Expression of estrogen receptors in gastric cancer and their clinical significance // *J Surg Oncol*. 2012;106:456–461.
 20. Sipponen P, Correa P. Delayed rise in incidence of gastric cancer in females results in unique sex ratio (M/F) pattern: etiologic hypothesis // *Gastric Cancer*. 2002;5:213–219.

Поступила в редакцию 17.09.2021 г.

O.I. Kit, E.M. Frantsiyants, I.V. Kaplieva, V.A. Bandovkina, Yu.A. Gevorkyan, N.V. Soldatkina, E.A. Dzhenkova, N.D. Cheryarina, I.A. Goroshinskaya, N.S. Samoylenko, A.V. Shaposhnikov, Yu.S. Sidorenko

Levels of steroid hormones, their receptors, prolactin and sex steroid binding globulin in tissues of patients with gastric cancer

National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russia

Background. Hormones and their receptors are important effectors providing interconnection between the primary tumor and metastatic niches.

The aim of the study was to determine levels of prolactin (PRL), sex steroid binding globulin (SSBG), steroid hormones and their receptors in tissues of gastric cancer (GC), omentum and peritoneum.

Materials and methods. Levels of PRL, SSBG, steroid hormones and their receptors were determined by ELISA in tissues of primary tumors, omentum and peritoneum in main groups: 1 (M0) — GC T3–4aN0–3M0 (n=24) and 2 (M1) — GC T3–4aN0–3M1 (n=21); in tissues of the stomach, omentum and peritoneum — in the comparison group — non-cancer patients (n=17).

Results. GC (M0) was characterized by high levels of estrogen receptors (ER) α — by 1.2 times ($p < 0.05$), progesterone (PR) — by 3.5 times and SSBG — by 1.4 times ($p < 0.05$); tissues of the omentum and peritoneum showed increased levels of ER α — by 2.4 and 3.9 times, ER β — by 1.5 ($p < 0.05$) and 2.5 times, PR — by 2.2 and 1.5 times ($p < 0.05$). GC (M1) had low ER α levels; in tissues of GC, omentum and peritoneum, estradiol was reduced — by 4.2, 4.0 and 8.6 times, respectively, free testosterone increased — by 18.9, 2.0 and 2.8 times, and PRL increased by 8.0, 7.6 and 1.7 times ($p < 0.05$).

Conclusions. Elevated levels of receptors ER α , ER β and PR in metastatic niches in GC can be considered one of the factors protecting tissues from metastatic colonization, and levels of ER α and PR in the niches correlate with their levels in tumor tissues in GC M1 and M0.

Key words: gastric cancer, metastatic niches, steroid hormones, receptors of steroid hormones, prolactin, sex steroid binding globulin