

1. Ann Neurol. 1996;39(4):500-6. doi: 10.1002/ana.410390412.

34. Hodgson J, Spriggs M. A practical account of autonomy: Why genetic counseling is especially well suited to the facilitation of informed autonomous decision making. Journal of Genetic Counseling, 14(2), 89–97. doi: 10.1007/s10897-005-4067-x

35. Hulkower A. A Place of His Own: Applying Dignity of Risk to Bioethics Consultation. Perspect Biol Med. 2022;65(2):232-241. doi: 10.1353/pbm.2022.0019.

36. Jamal L, Schupmann W, Berkman BE. An ethical framework for genetic counseling in the genomic era. J Genet Couns. 2020 ;29(5):718-727. doi: 10.1002/jgc4.1207.

37. John S. Non-Maleficence, Social Benefit and the Vaccination of Children. R I Med J (2013). 2022 ;105(3):9-12.

38. Meier LJ, Hein A, Diepold K, Buys A. Algo-

rithms for Ethical Decision-Making in the Clinic: A Proof of Concept. Am J Bioeth. 2022 ;22(7):4-20. doi: 10.1080/15265161.2022.2040647.

39. Mulyaradzi M. Critical reflections on the principle of beneficence in biomedicine. Pan Afr Med J. 2012;11:29.

40. Mukherjee D, Tarsney PS, Kirschner KL. If Not Now, Then When? Taking Disability Seriously in Bioethics. Hastings Cent Rep. 2022;52(3):37-48. doi: 10.1002/hast.1385.

41. Parker M, Lucassen AM. Genetic information: A joint account? BMJ, 2004;329(7458), 165–167. doi:10.1136/bmj.329.7458.165

42. Platonov FA, Tyryshkin K, Tikhonov DG [et al.] Genetic fitness and selection intensity in a population affected with high-incidence spinocerebellar ataxia type 1. Neurogenetics. 2016 ;17(3):179-85. doi: 10.1007/s10048-016-0481-5.

43. Rincic I, Muzur A, Richie C. The eco-ethical contribution of Menico Torchio - a forgotten

pioneer of European Bioethics. Philos Ethics Humanit Med. 2023 ;18(1):20. doi: 10.1186/s13010-023-00145-5.

44. Sutrop M. Viewpoint: how to avoid a dichotomy between autonomy and beneficence: from liberalism to communitarianism and beyond. J Intern Med. 2011 Apr;269(4):375-9. doi: 10.1111/j.1365-2796.2011.02349_2.x.

45. Salloch S, Wäscher S, Vollmann J, Schildmann J. The normative background of empirical-ethical research: first steps towards a transparent and reasoned approach in the selection of an ethical theory. BMC Med Ethics. 2015 ;16:20. doi: 10.1186/s12910-015-0016-x.

46. ten Have HA. Potter's notion of bioethics. Kennedy Inst Ethics J. 2012 ;22(1):59-82. doi: 10.1353/ken.2012.0003.

47. Veatch RM. Reconciling Lists of Principles in Bioethics. J Med Philos. 2020 Jul 29;45(4-5):540-559. doi: 10.1093/jmp/jhaa017.

Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц, А.П. Меньшенина, В.А. Бандовкина, М.Л. Адамян, М.А. Рогозин, Н.Д. Черярина

РОЛЬ АНДРОГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ РАКА ЭНДОМЕТРИЯ

DOI 10.25789/YMJ.2024.85.24

УДК 618.145-006.6

Рак эндометрия за последние десятилетия по заболеваемости вышел на первое место в рейтинге онкогинекологических заболеваний во всем мире. Исследования последних лет показывают стероидозависимость рака эндометрия не только от эстрогенов, но и от андрогенов, непосредственно участвующих в сложных процессах трансформации в эстрогены. Опубликованные данные в достаточной степени противоречивы, неоднозначны, подтверждают антипролиферативную роль андрогенов в патогенезе рака тела матки. Настоящий обзор посвящен анализу публикаций, касающихся роли андрогенов в патогенезе и возможном клиническом противоопухолевом применении андрогенов.

Ключевые слова: рак эндометрия, андрогены, андрогенный рецептор, классификация рака тела матки.

Endometrial cancer has become the most common gynecologic cancer worldwide over the past few decades. Recent studies have shown that endometrial cancer is dependent on steroids, not only on estrogens but also on androgens, which are directly involved in the complex processes of transformation to estrogens. The published data are controversial and ambiguous, but they confirm the antiproliferative role of androgens in the pathogenesis of uterine corpus cancer. This review analyses papers on the role of androgens in the pathogenesis and possible clinical antitumor use of androgens.

Keywords: endometrial cancer, androgens, androgen receptor, uterine cancer classification.

Рак эндометрия (РЭ) является ведущим онкологическим заболеванием во всем мире [27]. Это наиболее распространенный гинекологический рак в развитых странах, на его долю при-

ходит почти 5% случаев рака у женщин. За последние 30 лет общая заболеваемость раком тела матки выросла на 132%, в том числе удвоилось число больных в возрасте до 40 лет. Во всем мире кумулятивный риск заболевания РЭ у женщин до 74 лет составляет 1,05%; однако этот риск возрастает до 3% в странах с более высоким социально-демографическим индексом, особенно в Северной Америке и Европе [10, 44]. В отличие от других видов рака, заболеваемость и смертность от РЭ, по прогнозам ведущих онкогинекологов, не остановит своего роста [7]. Причинами данного феномена являются не только геронтологические проблемы, но и такие факторы риска, как гиподинамия, ожирение, инсулинорезистентность, а также сокращение числа профилактических гистерэкто-

мий и использование заместительной гормонотерапии в период менопаузы [6, 9]. С 1980-х гг., согласно предложению Я.В. Бохманом концепции, РЭ обычно подразделяют на тип I, эстрогензависимый эндометриодный рак низкой степени злокачественности, и тип II, который включает, как правило, гормонально независимый неэндометриодный рак высокой степени злокачественности [47]. Классификация РЭ Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2020 г. и руководящие принципы ESGO/ESTRO/ESP также основаны на гистологическом подтверждении рака тела матки и хирургическом стадировании процесса. Такие особенности морфогенеза РЭ, как лимфоваскулярная инвазия (LVSI), наличие опухолевых эмболов в лимфатических и кровеносных сосудах,

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии МЗ РФ (г. Ростов-на-Дону): **МОИСЕЕНКО Татьяна Ивановна** – д.м.н., проф., гл.н.с., ORCID 0000-0003-4037-7649, **ФРАНЦИЯНЦ Елена Михайловна** – д.б.н., проф., зам. ген. дир., ORCID 0000-0003-3618-6890, **МЕНЬШЕНИНА Анна Петровна** – д.м.н., в.н.с., ORCID 0000-0002-7968-5078, anna.menshenina.00@mail.ru, **БАНДОВКИНА Валерия Ахтямовна** – д.б.н., с.н.с., ORCID 0000-0002-2302-8271, **АДАМЯН Мери Людвиговна** – к.м.н., н.с., ORCID 0000-0003-4188-3746, **РОГОЗИН Марк Андреевич** – аспирант, **ЧЕРЯРИНА Наталья Дмитриевна** – врач-лаборант, ORCID 0000-0002-3711-8155.

связаны с повышением угрозы метастазирования не только в лимфатические узлы, но и другие ткани и органы, и включены в модель стратификации риска для назначения адъювантной терапии. Новая система молекулярно-генетической классификации РЭ TCGA призвана значительно изменить степень прогноза РЭ и оптимизировать возможности адъювантного лечения [22, 38, 48]. Однако принятие клинических решений, по-прежнему, в значительной степени зависит от предшествующей бинарной классификации РЭ на I и II типы [9]. РЭ I типа обычно экспрессирует высокие уровни рецептора эстрогена α (ER). РЭ II типа с меньшей вероятностью экспрессирует ER и имеет менее благоприятный прогноз [36].

Генетические исследования способны идентифицировать молекулярные «отпечатки пальцев» различных гистотипов РЭ. Однако несмотря на то, что большая часть опухолей эндометрия содержит по крайней мере одно геномное изменение [1, 43], в настоящее время только статус MSI используется в качестве прагматического критерия при распространенном РЭ. В частности, два из пяти химиотерапевтических агентов, одобренных FDA для лечения РЭ, эффективно воздействуют на специфический - лиганд программируемой смерти 1 (PD-1), который сверхэкспрессируется в гипермутированных опухолях эндометрия с MSI по сравнению с микросателлитными стабильными опухолями [28]. Однако более широкое использование проспективного клинического секвенирования, а также увеличение числа клинических испытаний, как ожидается, выведут лечение РЭ за рамки рутинных переменных морфологии и степени злокачественности опухоли.

Эндометрий представляет собой сложную морфологически и физиологически структурированную ткань, отвечающую на малейшие изменения как системной концентрации половых стероидов, так и их локальной (интракринной) продукции. Гормональную чувствительность эндометрия проявляет не только в норме, но и при патологической трансформации. Половые стероиды необходимы для поддержания циклического функционирования или фертильности эндометрия, но именно они могут способствовать развитию гормонозависимых заболеваний эндометрия. Андрогены и эстрогены имеют схожие структуры, более того, эстрадиол является производным ароматизации тестостерона,

он выполняет разные функции в женском организме через свои специфические рецепторы в работе не только репродуктивных органов, но и головного мозга, костей, сердца, сосудистой системы и печени. Половые гормоны поддерживают гендерную принадлежность индивида. Эндогенные эстрогены у мужчин и андрогены у женщин не только формируют здоровье каждого человека, но и при определенных состояниях способны вызвать патологический процесс с возможной угрозой для жизни, андрогены, по большей части, превышают уровни эстрогенов, исключая преовуляторную и фолликулиновую фазы менструального цикла. Подавляющее большинство случаев РЭ возникает в период постменопаузы, и при I патогенетическом варианте связывается с избытком эстрогенов при одновременном угнетении продукции прогестерона. В то же время уровни циркулирующих эстрогенов после наступления менопаузы резко снижаются на фоне неизменённых уровней тестостерона на протяжении всего менопаузального периода. Повышенный уровень сывороточных андрогенов используется организмом менопаузальных женщин для метаболической конверсии в эстрогены непосредственно в жировой ткани, клетках молочной железы и эндометрия, обеспечивая интракринный механизм ароматизации андрогенов в эстрогены.

На протяжении женского репродуктивного возраста как ретикулярная зона надпочечников, так и тека-клетки гонад, окружающие фолликулы яичников, вносят свой вклад в выработку андрогенов [13]. С возрастом происходит инволюция ретикулярной зоны надпочечников и резкое уменьшение количества фолликулов яичников, что в целом вызывает снижение синтеза андрогенов. Тем не менее обе железы остаются важным источником андрогенов в период менопаузы. Дегидроэпиандростерона сульфат (DHEAS), дегидроэпиандростерон (DHEA), андростендион (A4), тестостерон и дигидротестостерон (DHT) являются наиболее распространенными андрогенами у женщин. Как полагают Labrie F. et al., DHEA и тестостерон рассматриваются как индикаторы секреции андрогенов надпочечниками и яичниками соответственно [19]. В период менопаузы выработка эстрогена заметно снижается, но яичники продолжают вырабатывать андрогены, включая DHEA, A4 и тестостерон. У женщин в постменопаузе DHEA является основным источником андрогенов и эстрогенов.

Примерно 20% циркулирующего DHEA вырабатывается яичниками, а остальные 80% поступают из надпочечников [19]. DHEA преобразуется в DHEAS ферментом стероидной сульфотрансферазой типа 2A1 (SULT2A1) или в A4 ферментом 3β -гидроксистероиддегидрогеназой типа 2 (HSD3B2). Далее A4 преобразуется в тестостерон под действием 17β -гидроксистероиддегидрогеназы 5-го типа (17β -HSD 5-го типа), также известной как альдокеторедуктаза 1-го члена семейства 3 (AKR1C3) [25]. Наконец, тестостерон превращается в DHT под действием 5α -редуктазы. Образовавшиеся DHEAS, DHEA, A4 и тестостерон поступают в системный кровоток, взаимодействуя с глобулином, связывающим половые стероиды (SHBG). У женщин 80% андрогенов связываются с SHBG, 19% – с сывороточным альбумином и только 1% андрогенов являются свободными. Именно этот 1% свободных андрогенов и является активным половым стероидом, а связанные андрогены уходят в ресурс циркулирующих, ожидая конверсии в эстрогены.

Помимо классических андрогенов, надпочечники также производят метаболиты андрогенов, которые имеют общий атом кислорода в положении C11, называемые 11-оксиандрогенами. Эти 11-оксиметаболиты особенно интересны для физиологии женщин в постменопаузе, поскольку их уровни, в отличие от классических андрогенов, не снижаются с возрастом [2, 26]. Биологически активные андрогены, такие как тестостерон (Т) и 5α -дигидротестостерон (ДГТ), действуют на ткани-мишени преимущественно через андрогенный рецептор (AR). Точно так же некоторые 11-оксиандрогены, такие как 11-кето-Т (11-КТ) и 11-кето-ДГТ (11-К-ДГТ), обладают аналогичным сродством к связыванию с AR, как и классические гормоны [14, 35]. AR является фактором транскрипции ядерных гормональных рецепторов [40]. AR в матке в основном локализуется в эндометрии, мезенхиме и миометрии. Особо следует отметить, что эпителиальные клетки в функциональном слое эндометрия повышают экспрессию AR в ответ на падение уровня прогестина в нормальном менструальном цикле, что влечёт за собой снижение пролиферативной активности. При этом экспрессия AR в стромальных клетках базального слоя во время менструации остается неизменной [12]. В нескольких исследованиях оценивалась экспрессия AR в зависимости от степени злокачественности

атипической гиперплазии эндометрия и гистотипов РЭ и сравнивалась с таковой при доброкачественной гиперплазии эндометрия и в эутопическом эндометрии [46]. Эти исследования показали, что снижение AR связано с увеличением степени злокачественности эндометриальной карциномы (ЭК); самая низкая экспрессия AR определяется в опухолях с неэндометриальной гистологией. В то время как в первичных эндометриальных опухолях экспрессия AR, по-видимому, коррелирует с более низкой степенью злокачественности и менее агрессивным заболеванием, то в ткани метастазов ЭК высокое соотношение AR и рецепторов эстрогена (ER) коррелировало с более низкой выживаемостью [46]. В целом эти данные предполагают, что передача сигналов AR в ЭК, вероятно, многогранна и, скорее всего, различается на протяжении эволюции опухоли. Убедительные доказательства влияния андрогенов на риск ЭК получены в исследованиях на пациентках со склерополикистозом яичников, у которых риск РЭ I типа возрастал на фоне гиперандрогении. По данным Tanaka S. et al., уровень ДГТ у больных эндометриальной аденокарциномой на фоне склерополикистоза яичников в 8 раз превышает аналогичный показатель у здоровых женщин [45]. Hashmi A.A. et al. в исследовании 89 пациенток с РЭ не обнаружили такой корреляции [15]. Shahin N.A. et al. в ретроспективном исследовании с помощью иммуногистохимической экспрессии AR проанализировали 40 опухолей РЭ I и 12 опухолей РЭ II типа [41]; Mahdi Z. et al. аналогичным способом проанализировали 209 случаев РЭ I и 52 случая РЭ II типа [21]. В обоих исследованиях ученые пришли к солидарному мнению о положительном влиянии экспрессии AR на прогноз РЭ. Более того, Mahdi Z. et al. обнаружили выраженную корреляцию между экспрессией AR, отсутствием LVSI и уменьшением количества метастатически измененных регионарных лимфоузлов, в то время как Shahin N.A. et al. подобной зависимости не обнаружили [21, 41]. Tanaka S. et al. в своем исследовании 86 образцов ЭК показали, что статус AR не имел самостоятельного прогностического значения у пациенток с данным гистотипом опухоли [45]. Очевидно, насколько полярны мнения исследователей.

Опухолевая ткань эндометрия оснащена необходимым ферментативным механизмом, чтобы считаться подходящим источником биологически

активных андрогенов из их предшественников и 11-оксиандрогенов. Экспрессия нескольких ключевых ферментов, участвующих в метаболизме андрогенов, таких как ферменты AKR1C и SRD5A, была исследована в ткани опухоли эндометрия [16, 17]. Интересно, что как эндометриальные, так и неэндометриальные РЭ, демонстрируют более высокую экспрессию нескольких генов *SLCO*, кодирующих транспортеры с широкой субстратной специфичностью, по сравнению с нормальными тканями эндометрия. Недавно было показано, что повышенная регуляция нескольких транспортеров может объяснить больший приток стероидных предшественников, включая DHEA-S, в опухоли эндометрия [30]. Другим ключевым ферментом метаболизма андрогенов является AKR1C3, сверхэкспрессия которого, как полагают, вносит вклад в пул андрогенов при ряде патологий [31]. При этом более высокая экспрессия AKR1C3 коррелирует с большей общей выживаемостью при ЭК [16]. Следует отметить, что, как в эндометриальных, так и в неэндометриальных опухолевых тканях отсутствует экспрессия *CYP11B1*, что позволяет предположить, что опухоли эндометрия, скорее всего, не могут метаболизировать классические андрогены в 11-оксиандрогены. Тем не менее активные 11-оксиандрогены могут образовываться локально из предшественников 11-оксиандрогенов, таких как 11 β -OH-A4, присутствующих в относительно высоких системных концентрациях. Действительно, гены, кодирующие ферменты HSD11B2 и SRD5A, экспрессируются в опухолях эндометрия. Кроме того, экспрессия изоформ *SRD5A1* и *SRD5A3* в ткани ЭК предполагает, что ДГТ и 11-К-ДГТ могут образовываться локально [42].

В нескольких исследованиях сообщалось о связи между повышенным уровнем андрогенов в сыворотке крови и риском развития РЭ. У больных РЭ в постменопаузе были обнаружены повышенные уровни DHEA, DHEAS, A4 и тестостерона по сравнению со здоровой популяцией. В последние годы в двух случайных менделевских исследованиях генетически проанализированы уровни гормонов более чем у 12 000 пациенток РЭ на протяжении их жизни, и обнаружено, что свободный тестостерон был связан с неблагоприятным течением заболевания [24, 37]. Как полагают Mullee A. et al., подобный факт можно объяснить активным преобразованием высоко-го уровня андрогенов ароматазой в

эстрогены именно в ткани карциномы, что способствует пролиферации опухолевых клеток [24]. Интракринный механизм экспрессии ароматазы обнаружен не только в опухолевых, но и в стволовых клетках эндометрия, что объединяет их пролиферативный потенциал и ведет к неблагоприятному исходу [4]. Qiu M. et al. показали, что AR способен усиливать пролиферацию клеток РЭ, связываясь с раздвоенным боксом A1 (FOXA1) и при этом активируя сигнальный путь Notch. В другом исследовании было доказано, что активизируя эпителиально-мезенхимальный переход (EMT), андрогены и AR стимулируют рост стволовых клеток ЭК и усиливают миграцию раковых клеток, способствуя метастазированию [34]. Кроме того, по мнению Chen L. et al., андрогены способны стимулировать экспрессию иммунокомпетентных клеток CD133, которые отвечают за формирование резистентности карциномы эндометрия к химиотерапии цисплатином [5].

Сравнительное исследование 313 пациенток с РЭ и 354 сопоставимых по возрасту здоровых женщин показало, что повышенный риск развития РЭ связан с самыми высокими сывороточными концентрациями исходных андрогенов — DHEA, андростендиона и тестостерона [23]. Clendenen T.V. et al. в своём исследовании пришли к интересному и, в некоторой степени, неожиданному выводу [8]. Анализируя 161 случай РЭ в сопоставлении с данными 303 контрольных пациенток, авторы не обнаружили влияния андрогенов на возникновение РЭ у женщин моложе 55 лет, находящихся в перименопаузе. В то же время авторы наблюдали значительный рост заболеваемости РЭ у пациенток старше 55 лет, у которых было зафиксировано повышение уровня общего и свободного тестостерона в сыворотке крови. Последнее заключение, касающееся повышения системного уровня общего и свободного тестостерона у пациенток в период менопаузы, требует уточнения, поскольку РЭ в подавляющем большинстве случаев возникает именно в этом возрастном периоде, и связан с гиперэстрогенией за счет ароматизации андрогенов. Полагают, что в возрасте 65 лет уровни общего тестостерона постепенно снижаются вплоть до достижения 80 лет. В то же время уровни свободного тестостерона и A4 повышаются, что связывают с почти троекратным риском возрастания РЭ в период глубокой менопаузы [8, 18].

Основываясь на действии ароматазы, факт снижения уровня андрогенов под ее воздействием вызывает соответствующее угнетение экспрессии эстрогенов у женщин в менопаузе. Однако низкая концентрация эстрогенов не снижает частоту возникновения РЭ. Кроме того, существует корреляция между сигнальным путем андрогенов и сигнальным путем прогестина. Ароматаза катализирует превращение андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрон и эстрадиол), поэтому предполагают, что препараты, ингибирующие ароматазу, повышают концентрацию андрогенов, которые являются ее субстратами, и одновременно снижают синтез эстрогенов. В этой связи Tanaka S. et al. полагают, что синхронная терапия ингибиторами ароматазы и андрогенами может быть полезной для пациенток с AR-положительным РЭ [45]. Было продемонстрировано, что андрогены повышают экспрессию рецепторов прогестерона в ЭК, что, в свою очередь, подавляет стимулирующие эффекты эстрогенов на рост опухоли. Таким образом, терапия экзогенными андрогенами может быть инновационной терапией для пациенток с РЭ I типа, нечувствительных к лечению прогестинами [29]. В клетках млекопитающих, экспрессирующих экзогенный или эндогенный AR, ацетат медроксипрогестерона (MPA) оказывает выраженный агонистический эффект на андрогены. Значительное увеличение транскрипционной активности AR наблюдалось в клеточной линии COS-1 после обработки MPA in vitro [39].

Очевидно, из-за сложного гормонального взаимодействия, клеточной специфичности, типа андрогена, времени воздействия андрогена и других, пока неопределенных факторов, выяснение роли андрогенов в развитии РЭ затруднено [3].

Микробиом, то есть совокупность геномов всех микроорганизмов, входящих в состав человеческого организма, обычно изменяется у онкологических больных. Было показано, что в случае РЭ множество факторов, включая менопаузальный статус и индекс массы тела, влияют на состав микробиома матки, определяющего специфику преморбидного хронического метродометрита, что, в свою очередь, может способствовать развитию РЭ [47]. В исследовании, проведенном Pur G.D. et al., изучены данные всего генома и всего транскриптома у пациенток РЭ, не получавших лечения, включенных в

исследование TCGA, и выявлено, что большинство основных типов рака, включая РЭ, обладают уникальной микробной сигнатурой, которая позволяет отличить больных раком от здоровых людей [33].

Измененная микробиота может быть потенциальным источником андрогенов и 11-оксиандрогенов у пациенток с ЭК. Действительно, огромное разнообразие уникальных ферментов позволяет микробиоте превращать стероидные молекулы в мощные андрогены после деконъюгации первых из глюконовой кислоты или сульфатной группы. Например, недавнее исследование, посвященное возможным источникам андрогенов у пациенток с гормонрезистентным раком предстательной железы, показало, что некоторые виды бактерий кишечного микробного сообщества могут превращать стероиды, такие как прегненолон и 17 α -ОН-прегненолон, в классические андрогены, такие, как DHEA и тестостерон. Отдельные микроорганизмы у некоторых пациентов были способны к индукции более высокого уровня тестостерона [32]. Кроме того, микробное сообщество может использовать глюкокортикоиды C21 в качестве нетрадиционного источника андрогенов [11]. Например, бактериальный фермент, превращающий глюкокортикоидный кортизол в 11 β -ОН-A4, был обнаружен у некоторых видов бактерий микробиоты кишечника и мочевыводящих путей [49].

Завершая данный обзор, мы соглашаемся с мнением тех исследователей, которые полагают, что роль андрогенов в патогенезе РЭ остаётся до конца не изученной и, вследствие чего, в некоторой степени противоречивой. Действительно, андрогены оказывают выраженный антипролиферативный эффект вследствие прямой конфронтации эстрогенам или через активацию рецептора прогестерона, ингибирующего влияние эстрогенов на эндометрий [29]. С другой стороны, A4 и тестостерон являются предшественниками не только продукции ДГТ, но и синтеза эстрадиола, как субстрата ароматазы. Последняя вполне может служить негативным регулятором продукции ДГТ in situ в клетках карциномы эндометрия, ограничивая доступность предшественников тестостерона и/или A4. Экспрессия ароматазы в стромальных клетках эндометрия при ЭК прямо связана с неблагоприятным прогнозом. Усиление пролиферативного эффекта андрогенов вполне может быть связано с

активацией рецепторов эпидермального фактора роста в стромальном компартменте [39].

Таким образом, роль андрогенов в канцерогенезе, формировании гистотипов РЭ и прогнозе лечения остаётся не до конца выясненной. Фракции андрогенов, их предшественников, эстрогенных конверсантов и рецепторов андрогенов могут стать эффективными мишенями для обновлённого эндокринного лечения РЭ, резистентного к терапии прогестинами. Трансформация тестостерона в ДГТ под действием 5 α -редуктазы необратима, что оставляет меньше тестостерона, доступного для конверсии в эстрадиол. Кроме того, необходимо изучить характер влияния, которое ДГТ оказывает на ткань эндометрия [20]. Если агенты, ингибирующие ароматазу, вызывают не только депривацию эстрогена, но и усиление антипролиферативного действия ДГТ, комбинированная терапия ДГТ и ингибиторами ароматазы вполне может стать важным кандидатом в качестве нового эндокринного воздействия для терапии карциномы эндометрия, особенно у пациенток в постменопаузе.

Литература

1. Bailey M.H., Tokheim C., Porta-Pardo E. et al. Comprehensive Characterization of Cancer Driver Genes and Mutations. *Cell*. 2018 Apr 5;173(2):371-385.e18. DOI: 10.1016/j.cell.2018.02.060
2. Caron P, Turcotte V, Guillemette C. A quantitative analysis of total and free 11-oxygenated androgens and its application to human serum and plasma specimens using liquid-chromatography tandem mass spectrometry. *J Chromatogr A*. 2021 Aug 2;1650:462228. DOI: 10.1016/j.chroma.2021.462228
3. Chan Y.X., Yeap B.B. Dihydrotestosterone and cancer risk. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018;25:209–217. DOI: 10.1097/MED.0000000000000411
4. Che Q., Liu B.Y., Liao Y. et al. Activation of a positive feedback loop involving IL-6 and aromatase promotes intratumoral 17 β -estradiol biosynthesis in endometrial carcinoma microenvironment. *Int. J. Cancer*. 2014;135:282-294. DOI: 10.1002/ijc.28679
5. Chen L., Chang W.C., Hung Y.C. et al. Androgen receptor increases CD133 expression and progenitor-like population that associate with cisplatin resistance in endometrial cancer cell line. *Reprod. Sci.* 2014;21:386-394. DOI: 10.1177/1933719113497281
6. Clarke M.A., Devesa S.S., Harvey S.V., Wentzensen N. Hysterectomy-Corrected Uterine Corpus Cancer Incidence Trends and Differences in Relative Survival Reveal Racial Disparities and Rising Rates of Nonendometrioid Cancers. *J. Clin. Oncol.* 2019;37:1895-1908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151
7. Clarke M.A., Long B.J., Del Mar Morillo A. et al. Association of Endometrial Cancer Risk With Postmenopausal Bleeding in Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern.*

- Med. 2018;178:1210-1222. DOI: 10.1001/jamainternmed.2018.2820
8. Clendenen T.V., Hertzmark K., Koenig K.L. et al. Premenopausal Circulating Androgens and Risk of Endometrial Cancer: Results of a Prospective Study. *Horm. Cancer*. 2016;7:178-187. DOI: 10.1007/s12672-016-0258-1
 9. Constantine G.D., Kessler G., Graham S., Goldstein S.R. Increased Incidence of Endometrial Cancer Following the Women's Health Initiative: An Assessment of Risk Factors. *J. Women's Health*. 2019;28:237-243. DOI: 10.1089/jwh.2018.6956
 10. Crosbie E.J., Kitson S.J., McAlpine J.N. et al. Endometrial cancer. *Lancet*. 2022 Apr 9;399(10333):1412-1428. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00323-3
 11. Devendran S., Méndez-García C., Ridlon J.M. Identification and characterization of a 20 β -HSDH from the anaerobic gut bacterium *Butyrivibrio desmolans* ATCC 43058. *J Lipid Res*. 2017 May;58(5):916-925. DOI: 10.1194/jlr.M074914
 12. Gibson D.A., Simitsidellis I., Collins F., Saunders P.T.K. Androgens, oestrogens and endometrium: a fine balance between perfection and pathology. *J Endocrinol*. 2020 Sep;246(3):R75-R93. DOI: 10.1530/JOE-20-0106
 13. Gjorgoska M., Rizner T.L. Integration of androgen hormones in endometrial cancer biology. *Trends Endocrinol Metab*. 2022 Sep;33(9):639-651. DOI: 10.1016/j.tem.2022.06.001
 14. Handelsman D.J., Cooper E.R., Heather A.K. Bioactivity of 11 keto and hydroxy androgens in yeast and mammalian host cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2022 Apr;218:106049. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.106049
 15. Hashmi A.A., Hussain Z.F., Qadri A. et al. Androgen receptor expression in endometrial carcinoma and its correlation with clinicopathologic features. *BMC Res. Notes*. 2018;11:289. DOI: 10.1186/s13104-018-3403-9
 16. Hevir-Kene N., Rižner T.L. The endometrial cancer cell lines Ishikawa and HEC-1A, and the control cell line HIEEC, differ in expression of estrogen biosynthetic and metabolic genes, and in androstenedione and estrone-sulfate metabolism. *Chem Biol Interact*. 2015 Jun 5;234:309-19. DOI: 10.1016/j.cbi.2014.11.015
 17. Hojnik M., Kenda Šuster N., Smrkolj Š. et al. AKR1C3 Is Associated with Better Survival of Patients with Endometrial Carcinomas. *J Clin Med*. 2020 Dec 19;9(12):4105. DOI: 10.3390/jcm9124105
 18. Jamison P.M., Altekruze S.F., Chang J.T. et al. Site-specific factors for cancer of the corpus uteri from SEER registries: collaborative stage data collection system, version 1 and version 2. *Cancer*. 2014 Dec 1;120 Suppl 23:3836-45. DOI: 10.1002/cncr.29054
 19. Labrie F., Martel C., Bélanger A., Pelletier G. Androgens in women are essentially made from DHEA in each peripheral tissue according to intracrinology. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2017;168:9-18. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.12.007
 20. Maček P., Molinari N., Sobočan M., Knez J. What Role do Androgens Play in Endometrial Cancer? *J Pers Med*. 2023 Feb 16;13(2):341. DOI: 10.3390/jpm13020341
 21. Mahdi Z., Abdulfatah E., Pardeshi V. et al. The Impact of Androgen Receptor Expression on Endometrial Carcinoma Recurrence and Survival. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2017;36:405-411. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000355
 22. Masood M., Singh N. Endometrial carcinoma: Changes to classification (WHO 2020) *Diagn. Histopathol*. 2021;27:493-499. DOI: 10.1016/j.mpdhp.2021.09.003
 23. Michels K.A., Brinton L.A., Wentzensen N. et al. Postmenopausal Androgen Metabolism and Endometrial Cancer Risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *JNCI Cancer Spectr*. 2019;3:pkz029. DOI: 10.1093/jncics/pkz029
 24. Mullee A., Dimou N., Allen N. et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, insulin-like growth factor-1 and endometrial cancer risk: Observational and Mendelian randomization analyses. *Br. J. Cancer*. 2021;125:1308-1317. DOI: 10.1038/s41416-021-01518-3
 25. Nakamura Y., Hornsby P.J., Casson P. et al. Type 5 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase (AKR1C3) contributes to testosterone production in the adrenal reticularis. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2009;94:2192-2198. DOI: 10.1210/jc.2008-2374
 26. Nanba A.T., Rege J., Ren J. et al. 11-Oxygenated C19 Steroids Do Not Decline With Age in Women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 Jul 1;104(7):2615-2622. DOI: 10.1210/jc.2018-02527
 27. Neves T.R., Correia M.T., Serrado M.A. et al. Staging of Endometrial Cancer Using Fusion T2-Weighted Images with Diffusion-Weighted Images: A Way to Avoid Gadolinium? *Cancers*. 2022;14:384. DOI: 10.3390/cancers14020384
 28. Oaknin A., Gilbert L., Tinker A.V. et al. Safety and antitumor activity of dostarlimab in patients with advanced or recurrent DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) or proficient/stable (MMRp/MSS) endometrial cancer: interim results from GARNET-a phase I, single-arm study. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003777. DOI: 10.1136/jitc-2021-003777
 29. Park C., Babayev S., Carr B.R. et al. Androgen regulation of progesterone receptor (PR) expression in endometrium: Implications for endometriosis. *Fertil. Steril*. 2014;102:e79-e80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.07.270
 30. Pavlič R., Vidic S., Anko M. et al. Altered Profile of E1-S Transporters in Endometrial Cancer: Lower Protein Levels of ABCG2 and OST β and Up-Regulation of SLCO1B3 Expression. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 7;22(8):3819. DOI: 10.3390/ijms22083819
 31. Penning T.M., Wangtrakuldee P., Auchus R.J. Structural and Functional Biology of Aldo-Keto Reductase Steroid-Transforming Enzymes. *Endocr Rev*. 2019 Apr 1;40(2):447-475. DOI: 10.1210/er.2018-00089
 32. Pernigoni N., Zagato E., Calcinotto A. et al. Commensal bacteria promote endocrine resistance in prostate cancer through androgen biosynthesis. *Science*. 2021 Oct 8;374(6564):216-224. DOI: 10.1126/science.abf8403
 33. Pur G.D., Kopylova E., Zhu K. et al. Blood and tissue microbiological tests suggest an approach to cancer diagnosis. *Nature*. March 2020; 579 (7800): 567-574. DOI: 10.1038/s41586-020-2095-1
 34. Qiu M., Bao W., Wang J. et al. FOXA1 promotes tumor cell proliferation through AR involving the Notch pathway in endometrial cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:78. DOI: 10.1186/1471-2407-14-78
 35. Rege J., Turcu A.F., Kasa-Vubu J.Z. et al. 11-Ketotestosterone Is the Dominant Circulating Bioactive Androgen During Normal and Prema-
- ture Adrenarache. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Dec 1;103(12):4589-4598. DOI: 10.1210/jc.2018-00736
36. Rodriguez A.C., Blanchard Z., Maurer K.A., Gertz J. Estrogen Signaling in Endometrial Cancer: A Key Oncogenic Pathway with Several Open Questions. *Horm. Cancer*. 2019;10:51-63. DOI: 10.1007/s12672-019-0358-9
 37. Ruth K.S., Day F.R., Tyrrell J. et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women. *Nat. Med*. 2020;26:252-258. DOI: 10.1038/s41591-020-0751-5
 38. Santoro A., Angelico G., Travaglini A. et al. New Pathological and Clinical Insights in Endometrial Cancer in View of the Updated ESGO/ESTRO/ESP Guidelines. *Cancers*. 2021;13:2623. DOI: 10.3390/cancers13112623
 39. Sasagawa S., Shimizu Y., Kami H. et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids*. 2008;73:222-231. DOI: 10.1016/j.steroids.2007.10.003
 40. Schweizer M.T., Yu E.Y. Persistent androgen receptor addiction in castration-resistant prostate cancer. *J. Hematol. Oncol*. 2015;8:128. DOI: 10.1186/s13045-015-0225-2
 41. Shahin N.A., Aladily T., Alhaj N.A. et al. Differential Expression of Androgen Receptor in Type I and Type II Endometrial Carcinomas: A Clinicopathological Analysis and Correlation with Outcome. *Oman Med. J*. 2021;36:e245. DOI: 10.5001/omj.2021.53
 42. Sinreih M., Hevir N., Rižner T.L. Altered expression of genes involved in progesterone biosynthesis, metabolism and action in endometrial cancer. *Chem Biol Interact*. 2013 Feb 25;202(1-3):210-7. DOI: 10.1016/j.cbi.2012.11.012
 43. Soumerai T.E., Donoghue M.T.A., Bandlamudi C. et al. Clinical Utility of Prospective Molecular Characterization in Advanced Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res*. 2018 Dec 1;24(23):5939-5947. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0412
 44. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. DOI: 10.3322/caac.21660
 45. Tanaka S., Miki Y., Hashimoto C. et al. The role of 5 α -reductase type 1 associated with intratumoral dihydrotestosterone concentrations in human endometrial carcinoma. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2015;401:56-64. DOI: 10.1016/j.mce.2014.11.022
 46. Tangen I.L., Onyango T.B., Kopperud R. et al. Androgen receptor as potential therapeutic target in metastatic endometrial cancer. *Oncotarget*. 2016;7:49289-49298. DOI: 10.18632/oncotarget.10334
 47. Walsh D.M., Hokenstad A.N., Chen J. et al. Postmenopause as a key factor in the composition of the Endometrial Cancer Microbiome (ECbiome). *Sci Rep*. 2019 Dec 16;9(1):19213. DOI: 10.1038/s41598-019-55720-8
 48. Zadeh S.L., Duska L.R., Mills A.M. Androgen Receptor Expression in Endometrial Carcinoma. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2018;37:167-173. DOI: 10.1097/PGP.0000000000000401
 49. Zimmerman M., Zimmerman-Kogadeeva M., Wegman R. et al. Mapping drug metabolism in the human microbiome with gut bacteria and their genes. *Nature*. June 2019;570 (7762): 462-467. DOI: 10.1038/s41586-019-1291-3