

УДК 618.145-006.6-07:612.018

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ГОРМОНОВ В ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ И НЕПОВРЕЖДЕННОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО И МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Адамян М.Л., Бандовкина В.А., Меньшенина А.П., Вереникина Е.В., Шишкина О.Г., Селезнева О.Г.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

У 22 больных раком тела матки (10 репродуктивных – I группа, 12 менопаузальных больных – II группа) в крови, в опухолевой и неповрежденной ткани матки определяли уровень эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактина, ЛГ, ФСГ; в крови, кроме того, изучали ТТГ, Т₄, Т₃, кортизол. Установлено, что в крови обеих групп больных наблюдается снижение общего Т₄ и прогестерона, а у менопаузальных больных – повышение общего и свободного Т₃, ТТГ, кортизола, снижение ФСГ, ЛГ. В опухолевой ткани у больных I группы уровень всех исследуемых гормонов отличался от такового в неповрежденной ткани. Во II группе различались лишь концентрации эстрадиола и прогестерона. Показано, что рак эндометрия у репродуктивных и менопаузальных пациенток развивается на фоне различающегося по ряду параметров гормонального профиля неповрежденной ткани, и, во-вторых, сама опухолевая ткань у того и другого контингента больных также имеет отличающийся гормональный статус.

Ключевые слова: рак эндометрия, гормоны в крови и в тканях, репродуктивные и менопаузальные больные.

ANALYSIS OF HORMONE LEVELS IN THE PATHOLOGICAL AND INTACT TISSUE OF REPRODUCTIVE AND MENOPAUSAL PATIENTS WITH ENDOMETRIAL CANCER

Frantsiyants E.M., Moiseenko T.I., Adamyan M.L., Bandovkina V.A., Menshenina A.P., Verenikina E.V., Shishkina O.G., Selezneva O.G.

FSBI "Rostov research institute of oncology" of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

22 patients with endometrial cancer were studied (10 reproductive and 12 menopausal women that constituted groups I and II respectively). Estradiol, progesterone, testosterone, prolactin, LH, FSH in the blood of tumor and intact tissues as well as levels of TSH, T₄, T₃ and cortisol were analyzed. Decrease of total T₄ and progesterone in the blood of the both groups and increase of the general and free forms of T₃, TTH, cortisol along with decrease of FSH and LH for the menopausal women were detected. In tumor tissue of the Ist group patients, level of all hormones differed from that in the intact tissue. Excesses of only estradiol and progesterone were observed in the IInd group. It was shown that endometrial cancer in reproductive and menopausal patients developed against the background of differing hormonal profile parameters of intact tissue, and secondly, the tumor tissue also has a different hormonal status in both groups of patients.

Keywords: endometrial cancer, hormones in blood and tissue, reproductive and menopausal patients.

Заболееваемость раком тела матки (РТМ) занимает первое место среди опухолей гениталий [2]. Рак эндометрия (РЭ) по-прежнему наиболее часто встречается у женщин менопаузального возраста, однако тенденцией последних лет является омоложение контингента заболевших [7,8]. РТМ представляет собой гетерогенное новообразование, в патогенезе которого участвуют разнообразные факторы: нарушение репродуктивной функции, воспалительные заболевания, гиперпролиферативные процессы в миометрии (миома матки, аденомиоз) и эндометрии (гиперплазия, полипоз). К факторам риска развития РЭ относят молекулярно-генетические и метаболические нарушения, отклонения в функции щитовидной и адреналовых желез. Поскольку матка является гормонозависимым органом,

девиация гормонов на различных этапах жизни женщины влияет не только на состояние эндокринного статуса в целом, но и увеличивает риск возникновения в ней злокачественных новообразований [1]. В патогенезе РТМ главенствующей признана теория гиперэстрогении на фоне дефицита прогестерона, однако по поводу роли эстрогенов в возникновении и развитии РЭ нет единого мнения. Дискутируется факт локального синтеза половых гормонов стероидов непосредственно в опухоли эндометрия на фоне патологической гормонемии. К малочисленным относятся публикации, касающиеся синхронного исследования гормонального профиля РЭ, перифокальной и неповрежденной ткани, а также системного статуса тиреоидных и глюкокортикоидных гормонов, ответственных за поддержание гомеостаза и состояния адаптационных систем и биорегуляторов на клеточном и тканевом уровне [3,4,6].

Целью работы была сравнительная оценка характера и степени выраженности изменений уровня в крови широкого спектра гормонов, отражающих функциональное состояние щитовидной железы, коры надпочечников, половых желёз и гипофиза наряду с исследованием особенностей гормонального профиля патологической и неповреждённой ткани у больных РЭ репродуктивного и менопаузального статуса.

Материалы и методы. Под наблюдением находились больные РЭ с I и II стадией заболевания репродуктивного (n 10; возрастная медиана 35,7 лет) и менопаузального (n 12; возрастная медиана 61 год) статуса. По гистоструктуре опухоли представляли умеренно дифференцированные (80 %) и высокодифференцированные (20 %) аденокарциномы.

До начала лечения в крови пациенток радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) определяли содержание общих и свободных форм трийодтиронина и тироксина (Т₃, Т₄), кортизола, эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактина, ЛГ, ФСГ и ТТГ. У репродуктивных больных исследование уровня половых гормонов проводили во 2-й фазе менструального цикла. Контролем служила группа практически здоровых женщин (n 33) с аналогичным состоянием менструальной функции.

В 44 образцах опухолевой и неповреждённой (условно здоровой) ткани, полученных во время операции, методом иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы Хема (Германия) исследовали содержание эстрадиола, эстриола, прогестерона, тестостерона, пролактина, ЛГ, ФСГ и половые стероиды связывающего глобулина (ССГ).

Полученные результаты были обработаны статистически. Для оценки значимости различий между показателями в сравниваемых группах использовали t-критерий Стьюдента. Н₀ гипотеза отвергалась при p<0,05.

Результаты и обсуждение. Функциональная активность щитовидной железы и у репродуктивных, и у менопаузальных пациенток была статистически достоверно в разной степени снижена – концентрация в крови общего Т₄ у первых в среднем оказалась в 2 раза, а у вторых – в 1,5 раза ниже нормы (табл. 1). Однако содержание биологически доступной свободной формы гормона было нарушено только у женщин в менопаузе, у которых оно достоверно превышало как норму (в 1,5 раза), так и уровень свободного тироксина у репродуктивных больных (в 1,3 раза). Поскольку у здоровых людей содержание тиреоидных гормонов в крови не зависит от состояния половой функции, высокие значения концентрации свободного Т₄ у менопаузальных пациенток можно считать одной из особенностей тиреоидного статуса при развитии РЭ в более позднем возрастном периоде.

У больных РЭ, находившихся в менопаузе, выявлено также и достоверно повышенное по сравнению со здоровыми женщинами содержание в крови общего Т₃ в 1,6 раза в отличие от репродуктивных пациенток, у которых оно оставалось на уровне контроля. Известно, что циркулирующий Т₃ имеет преимущественно (до 80 %) экстратиреоидное происхождение, поступая в кровь из многих тканей организма, в которых он образуется путём ферментативного монодейодирования Т₄. Полученные данные свидетельствуют, вероятно, о более активном периферическом метаболизме Т₄ у менопаузальных больных. При этом концентрация биологически активной формы Т₃ достоверно превышала норму у пациенток обеих возрастных групп в 1,7 и в 1,8 раза соответственно. Поскольку развитие специфических эффектов тиреоидных гормонов обусловлено действием на клетки-мишени именно свободных форм, их существенное повышение в крови больных обеих категорий указывает на то, что опухолевому росту в эндометрии могут сопутствовать отклонения от нормы многих процессов, находящихся под регулирующим влиянием данной группы гормонов. В состоянии гипофизарной регуляции тиреоидной функции обнаружено различие между сравниваемыми больными – уровень тиреотропина не был изменён у фертильных женщин, но достоверно превышал норму у менопаузальных больных в 2,1 раза. Сочетание повышенного уровня ТТГ у менопаузальных женщин и его нормального уровня у репродуктивных больных со сниженной продукцией Т₄ у пациенток обеих групп отражает нарушенное при РЭ взаимодействие в системе гипофиз – щитовидная железа.

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов, тиреотропина и кортизола у больных раком эндометрия

Гормоны, ед	Больные		Здоровые
	Репродуктивные	Менопаузальные	
Тироксин общий, нмоль/л	62,25 ± 4,36 ^{1,2}	81,43 ± 4,31 ¹	124,67 ± 5,30
Тироксин свободный, пмоль/л	19,75 ± 1,11 ²	25,83 ± 2,17 ¹	17,0 ± 1,39

Трийодтиронин общий, нмоль/л	2,08 ± 0,14 ²	3,44 ± 0,26 ¹	2,11 ± 0,12
Трийодтиронин свободный, пмоль/л	6,69 ± 0,18 ¹	6,89 ± 0,22 ¹	3,90 ± 0,29
Тиреотропин, мМЕ/л	1,58 ± 0,21 ²	3,77 ± 0,41 ¹	1,81 ± 0,19
Кортизол, нмоль/л	446,67 ± 24,06 ^{1,2}	750,0 ± 46,68 ¹	342,31 ± 17,36

Примечание: статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя у здоровых лиц – 1, от показателя у менопаузальных женщин – 2.

Развитие РЭ у всех обследованных больных шло на фоне повышенной стимуляции кортизолобразующей функции коры надпочечников, которая часто сопровождает злокачественный процесс любой локализации, являющийся в отношении организма хроническим эндогенным стресс-фактором. Наиболее выражена она была у пациенток в менопаузе – уровень циркулирующего гормона у них статистически достоверно превышал показатель в контроле в среднем в 2,2 раза, тогда как у репродуктивных больных превышение составляло только 1,3 раза.

Исследование уровня в крови половых гормонов показало, что злокачественный процесс в эндометрии ни у репродуктивных, ни у менопаузальных больных не сопряжён с состоянием абсолютной гиперэстрогемии – содержание эстрадиола в обоих случаях не отличалось от уровня гормона у здоровых женщин с аналогичным статусом менструальной функции (табл. 2).

Таблица 2

Содержание половых и гипофизарных гормонов у больных раком эндометрия

Гормоны, ед	Репродуктивные женщины (2-я фаза цикла)		Менопаузальные женщины	
	Больные	Здоровые	Больные	Здоровые
Эстрадиол, пмоль/л	445,0 ± 17,29	410,01 ± 38,90	250,28 ± 26,91	230,94 ± 14,0
Прогестерон, нмоль/л	0,68 ± 0,03 ¹	36,86 ± 2,30	1,49 ± 0,10 ²	2,69 ± 0,40
Эстрадиол / прогестерон	657,53 ± 19,63 ¹	16,64 ± 2,24	158,86 ± 17,46 ²	67,13 ± 6,15
Тестостерон, нмоль/л	2,97 ± 0,23 ¹	0,75 ± 0,13	0,93 ± 0,35 (50% больных) 3,85 ± 0,542 (50% больных)	1,18 ± 0,22
Пролактин	323,0 ± 18,17	293,44 ± 26,86	81,25 ± 4,25 ^{1,2} (66,67% больных) 280,50 ± 26,30 (33,33% больных)	139,68 ± 29,57
ФСГ, МЕ/л	3,72 ± 0,64 (50% больных) 9,82 ± 1,37 ¹ (50% больных)	4,25 ± 0,54	18,52 ± 1,71 ²	76,60 ± 7,58
ЛГ, МЕ/л	4,39 ± 0,56	4,91 ± 0,88	20,75 ± 3,61 ²	35,69 ± 4,47

Примечание: статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя у здоровых репродуктивных женщин – 1, у здоровых менопаузальных женщин – 2. Т – достоверная тенденция к отличию ($0,1 > p > 0,05$).

Однако содержание прогестерона, являющегося антагонистом эстрадиола по его влиянию на пролиферативную активность эндометрия, было значительно (в 1,8 раза) снижено по сравнению с нормой у менопаузальных больных и резко (в 54,2 раза) – у

репродуктивных пациенток. Снижение уровня прогестерона привело к увеличению индекса эстрадиол/прогестерон в 2,4 раза относительно контроля у женщин старшей возрастной группы и в 41,9 раза – у фертильных больных. Полученные данные свидетельствуют о том, что росту опухоли эндометрия во всех случаях сопутствовала относительная гиперэстрогемия, имевшая разную степень выраженности в сравниваемых группах с её резким преобладанием на фоне сохранённой менструальной функции.

Определённое различие между больными репродуктивного и менопаузального статуса выявлено и в уровне тестостерона – в первом случае его концентрация в крови была значительно (в среднем почти в 4 раза) повышена у всех обследованных, в то же время в менопаузальном периоде повышенное (в 3,3 раза) содержание гормона отмечалось лишь у 50 % больных. Одна из причин его повышения может быть связана с обнаруженной у больных усиленной продукцией кортизола, основным механизмом которой является увеличение синтеза гипофизом АКТГ. Последний, помимо кортизола, стимулирует также образование надпочечниками и тестостерона. Сдвиги в содержании в крови пролактина были обнаружены при РЭ только у менопаузальных женщин, при этом они имели противоположную направленность – статистически достоверную тенденцию к снижению концентрации гормона (в 1,7 раза) у большинства больных данной категории (66,67 %) и достоверное её увеличение в 2 раза в остальных случаях.

В секрети гипофизом ФСГ и ЛГ при РЭ также выявлены различия в зависимости от состояния у больных половой функции. Для менопаузальных пациенток было характерно сниженное содержание и ЛГ (в 1,7 раза по сравнению с нормой) и особенно ФСГ (в 4 раза), у репродуктивных же больных уровень ЛГ во всех случаях оставался нормальным, тогда как концентрация ФСГ у 50 % обследованных достоверно превышала норму в 2,3 раза. Сравнение данных по ФСГ- и ЛГ-секретирующей активности гипофиза с содержанием у больных сравниваемых возрастных групп эстрадиола подтверждает обнаруженный и для системы гипофиз – щитовидная железа различный характер нарушений регулирующей функции во взаимодействии центрального и периферического звеньев нейроэндокринной системы у менопаузальных и репродуктивных женщин.

Таким образом, анализируя полученные результаты, можно заключить, что РЭ сопряжён с многочисленными отклонениями в различных звеньях нейроэндокринной системы. При этом установлено, что развитие злокачественного процесса у репродуктивных и менопаузальных больных происходит на существенно различающемся системном гормональном фоне. У фертильных пациенток, в отличие от находящихся в менопаузе, не было обнаружено отклонений от нормы в содержании в крови общего Т₃, свободного Т₄, ТТГ, ЛГ, пролактина, наблюдалась противоположно направленная динамика уровня ФСГ.

Общим в нарушении гормонального статуса для всех обследованных больных было снижение Т₄-продуцирующей активности щитовидной железы, повышение уровня свободного Т₃, усиленная функция коры надпочечников с её более значительной стимуляцией у пациенток в менопаузе, отсутствие абсолютной и наличие относительной гиперэстрогенемии, особенно резко выраженной у репродуктивных больных, повышение концентрации циркулирующего тестостерона.

Известно, что помимо гормонов, поступающих в матку с кровью, сам эндометрий способен к локальному синтезу многих биоактивных соединений, в частности, эстрадиола, сульфатэстрогена, пролактина и андрогенов [5]. Исследование гормонального профиля ткани РЭ у сравниваемых категорий пациенток позволило установить ряд особенностей в насыщенности опухоли половыми гормонами, обусловленных состоянием менструальной функции. Оценивая статус эстрогенов в ткани опухоли, прежде всего, необходимо отметить, что в то время, как в крови репродуктивных больных уровень эстрадиола, естественно, превышал уровень циркулирующего гормона у менопаузальных пациенток (в 1,8 раза, табл. 2), его содержание в ткани опухоли, напротив, было статистически достоверно выше у менопаузальных женщин в 1,5 раза на фоне более низкого у них тканевого уровня ССГ (табл. 3). В менопаузе ткань опухоли по сравнению с таковой у репродуктивных больных характеризовалась также достоверно более высоким содержанием тестостерона (в 1,3 раза), тенденцией к незначительному повышению уровня ФСГ, но более низким содержанием эстриола и прогестерона (соответственно в 1,2 и в 1,3 раза), на фоне отсутствия значимых различий между уровнями пролактина и ЛГ.

Для более чёткого представления о характере изменений гормонального профиля опухоли у больных на фоне фертильности или менопаузы было необходимо оценить также особенности содержания гормонов в образцах неповреждённой ткани. Было установлено, что у менопаузальных больных образцы условно здоровой ткани, по сравнению с опухолевой тканью, содержали, в противоположность обнаруженному у фертильных женщин, статистически достоверно меньше эстрадиола – в то время как коэффициент соотношения концентрации гормона в патологической ткани менопаузальных больных к его уровню в опухоли репродуктивных женщин составил в среднем 1,48, аналогичное соотношение содержания эстрадиола в образцах условно здоровой ткани составило только 0,78. Выраженной особенностью гормонального профиля образцов неповреждённой ткани, обусловленной разным возрастным периодом заболевания, было резко сниженное у менопаузальных пациенток содержание прогестерона (в 19,1 раза), тогда как в опухолевой ткани различие в его уровне между сравниваемыми категориями больных было незначительным. Отличия в степени насыщенности условно здоровой ткани биоактивными

соединениями у фертильных и менопаузальных женщин обнаружены и в отношении других исследованных гормонов – у первых она содержала более высокие концентрации пролактина и ЛГ и более низкие – тестостерона и ССГ. Не выявлено различий между больными в содержании в образцах здоровой ткани эстриола и ФСГ.

Таблица 3

Содержание половых гормонов и ССГ в опухолевой и неповреждённой ткани у больных раком эндометрия

Гормоны, ед	Ткань опухоли		Неповреждённая ткань	
	Репродуктивные больные	Менопаузальные больные	Репродуктивные больные	Менопаузальные больные
Эстрадиол, пмоль/г	6,27 ± 0,64 ^{1,2}	9,28 ± 0,36 ²	8,80 ± 0,45 ¹	6,90 ± 0,50
Эстриол, пмоль/г	179,93 ± 4,22 ^{1,2}	153,55 ± 4,84	147,75 ± 0,65	155,92 ± 3,27
Прогестерон, пмоль/г	7,73 ± 0,32 ^{1,2}	6,0 ± 0,37 ²	3,25 ± 0,59 ¹	0,17 ± 0,07
Тестостерон, пмоль/г	160,23 ± 4,54 ^{1,2}	201,97 ± 8,12	105,55 ± 0,34 ¹	180,42 ± 20,72
Пролактин, нг/г	316,13 ± 56,41 ²	292,02 ± 24,38	452,75 ± 3,87 ¹	328,03 ± 25,06
ЛГ, МЕ/г тк.	48,0 ± 4,0 ²	41,33 ± 0,88	69,50 ± 0,41 ¹	46,25 ± 3,70
ФСГ, МЕ/г	40,67 ± 0,67 ^{1,2}	46,40 ± 2,97	42,50 ± 0,41	44,75 ± 5,02
ССГ, пмоль/г	280,97 ± 50,82 ^{1,2}	140,88 ± 28,14	128,20 ± 2,93 ¹	159,12 ± 10,46

Примечание: статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя у менопаузальных больных – 1, от показателя в неповреждённой ткани у больных с аналогичной менструальной функцией – 2.

Выводы. Обобщая результаты изучения уровня гормонов в патологической и неповреждённой ткани у сравниваемого контингента больных, можно заключить, что, во-первых, рак эндометрия у репродуктивных и менопаузальных пациенток развивается на фоне различающегося по ряду параметров гормонального профиля неповреждённой ткани, и, во-вторых, сама опухолевая ткань у того и другого контингента больных также имеет отличающийся гормональный статус. При этом важно отметить, что ткань РЭ у менопаузальных женщин имеет меньшее число отличий от соответствующей неповреждённой ткани (только по уровню эстрадиола и прогестерона), по сравнению с репродуктивными пациентками, у которых эти различия касаются всех исследованных гормонов и ССГ.

В целом результаты проведённого исследования позволяют сделать вывод о том, что развитие РЭ I и II стадии происходит у больных в зависимости от возрастного периода возникновения злокачественного процесса на разном системном и локальном гормональном фоне и с различающимся гормональным профилем патологической ткани. Это может быть одной из причин различного клинического течения заболевания у репродуктивных и менопаузальных женщин. В отношении выявленных у больных РЭ нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза и уровня половых гормонов в крови целесообразно

проследить дальнейшую динамику рассмотренных показателей у пролеченных пациенток в ходе их дальнейшего наблюдения для определения характера и длительности периода функционального восстановления рассмотренных звеньев нейроэндокринной системы, что может иметь важное значение в развитии рецидива заболевания.

Список литературы

1. Адамян М.Л. Роль некоторых метаболических и морфологических изменений эндометрия в патогенезе рака тела матки: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д., 2011. – 27 с.
2. Архипова О.Е., Черногубова Е.А., Лихтанская Н.В., Тарасов В.А., Кит О.И., Матишов Д.Г. Анализ встречаемости онкологических заболеваний в Ростовской области. Пространственно-временная статистика // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 7-3. – С. 504-510.
3. Берштейн Л.М. Рак эндометрия, эстрогены и метаболический синдром: сценарий усложняется // Вопросы онкологии. – 2014. – Т.60 (3). – С.254-262.
4. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли метаболическая реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Т.41. – № 5. – С.71-77.
5. Бочкарева Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А. Синтез высокомеченных тритием стероидов для оценки активности ароматазы и стероидсульфатазы в опухолях эндометрия // БЭБМ. – 2006. – № 10. – С.462-464.
6. Генри М., Кроненбер Г., Шломо Мелмед, Кеннет С., Полонски П., Рид Ларсен. Репродуктивная эндокринология. – М., 2011. – 416 с.
7. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т.21. – № 2 (приложение 1). – С.52-86.
8. Шишкина О.Г. Особенности развития и течения рака тела матки у больных молодого возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов н/Д., 2012. – 26 с.