

© КИТ О.И., ЛИСУТИН А.Э.

УДК 612.453:618.19-006.6

**ЭКСКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ
РАЗВИТИИ ОПУХОЛЕВОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ РАКОМ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА**

О.И. Кит, А.Э. Лисутин

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,

Ростов-на-Дону, директор – д.м.н., проф. О.И. Кит.

***Резюме.** В суточной моче женщин, больных раком молочной железы II - III стадии, в зависимости от продолжительности менопаузы и распространенности опухолевого процесса, изучали состояние стероидогенеза и активности метаболизма кортикоидных гормонов. Выявленные у больных, с продолжительностью менопаузы более 5 лет, нарушения стероидного статуса связаны, прежде всего, с гиперфункцией гипофизарно-надпочечниковой системы. Разбалансировка кортикоидных гормонов, в зависимости от распространенности опухолевого процесса, связана с процессами метаболизма адренокортикоидов в печени.*

***Ключевые слова:** рак молочной железы, менопауза, стероидогенез.*

Кит Олег Иванович – д.м.н., проф., директор ФГУ «РНИОИ» Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

Лисутин Александр Эдуардович – к.м.н., зам. главного врача ФГУ «РНИОИ» Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону; e-mail: super.gormon@yandex.ru.

В структуре онкологической заболеваемости женщин в России рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место, его удельный вес в 2008 году составил 20%. В целом распределение по возрасту среди заболевших РМЖ женщин таково: 75 % находятся в менопаузе, 20 % – в пременопаузе и 5 % – моложе 40

лет. Заболеваемость в возрастном интервале от 40-44 лет до 50-54 лет увеличивается примерно в 4 раза, достигая постепенно пика к периоду 60-64 года, после чего заметно снижается [8].

Многочисленными исследованиями онкологов разных стран установлено, что рак молочной железы – гормонозависимое заболевание. Оно возникает и развивается на фоне разного рода нейроэндокринных нарушений в организме больной, причиной которых могут быть различные воздействия эндогенного и экзогенного характера [1,10]. Гормоны координируют в организме сложные события, связанные с развитием, дифференцировкой и физиологическими ответами клеток тканей-мишеней, активируя или подавляя экспрессию гормонозависимых генов [2,7]. Большинство исследователей при изучении гормонального профиля больных РМЖ наибольшее внимание уделяют изучению уровня половых гормонов.

Однако известно, что для полной морфологической и функциональной дифференциации молочной железы необходимо участие не только половых стероидов и гормонов гипофиза, но и других гормональных факторов. В частности, глюкокортикоиды блокируют действие эстрогенов на рецепторы молочной железы, а тиреоидные гормоны влияют на процессы обмена веществ в клетках и тканях молочных желез и поддерживают клетки в состоянии повышенной чувствительности к дифференцировке в период деления [4,6].

Целью настоящей работы явилось изучение уровня некоторых кортикоидных гормонов в моче больных раком молочной железы, находящихся в менопаузе.

Материалы и методы

Обследуемую группу больных раком молочной железы составили 79 пациенток в периоде менопаузы в возрасте от 55 лет до 69 лет (медиана возраста составила 62,5 лет), которые проходили лечение в отделении опухолей репродуктивной системы Ростовского научно-исследовательского онкологического института в период 2007-2009 гг. Состояние баланса гормонов у них исследовано в зависимости от продолжительности менопаузы: менее 5 лет (1-я подгруппа – 37 женщин) и более 5 лет (2-я подгруппа – 42

женщины), а также в зависимости от распространенности опухолевого процесса. У всех больных имел место инфильтративный протоковый рак молочной железы III стадии заболевания.

В качестве контрольных показателей использовали значения половых гормонов у здоровых женщин (n=51) соответствующего возраста и состояния овариально-менструальной функции.

В каждом конкретном случае было получено добровольное письменное согласие больной на проведение исследования.

Для характеристики состояния стероидогенеза и активности метаболизма кортикоидных гормонов у больных раком молочной железы изучали до лечения в суточной моче экскрецию суммарных и свободных 17-оксикортикостероидов (17-ОКС) [5], кортизола (F), кортизона (E) и их тетрагидросоединений (THF и THE) [3]. Кроме того, проводили анализ общего количества 17-кетостероидов (17-КС) и их фракций, имеющих надпочечниковое происхождение – дегидроэпиандростерона (ДЭА) и 11-ОН-17-КС [9].

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Результаты изучения гормонального баланса у больных РМЖ в преиоде менопаузы представлены в табл. 1.

Установлено, что усредненные величины экскреции суммарных 17-оксикортикостероидов и их фракций F, E, THF, THE у больных РМЖ, находящихся в состоянии менопаузы не отличались от аналогичных показателей контрольной группы (здоровые). Однако при этом нельзя оставить без внимания широкий диапазон индивидуальных колебаний. В поисках существования возможных связей между состоянием баланса кортикоидных гормонов с различными факторами, лежащими в основе выявленных нарушений, мы

изучили, прежде всего, особенности адреналового статуса в связи с продолжительностью менопаузы. В зависимости от величины данного показателя обнаружены определенные различия в функциональной активности коры надпочечников.

Подтверждением некоторой недостаточности функции коры надпочечников у больных первой подгруппы (при менопаузе продолжительностью менее 5 лет) было статистически достоверное уменьшение уровня 11-ОН-17-КС, тогда как показатели остальных исследуемых нами гормонов глюкокортикоидного ряда, таких как кортизон, тетрагидрокортизол и тетрагидрокортизон, существенно не отличались от средних величин нормы.

Индивидуальный разброс гормональных показателей у больных данной группы был довольно значительным. Наряду с очень низким уровнем кортизола, у 50% пациенток ($0,16 \pm 0,004$), у 30% больных уровень его ($1,48 \pm 0,13$), в среднем, почти вдвое превышал норму ($0,81 \pm 0,04$). У 40% женщин экскреция кортизона ($1,40 \pm 0,14$) была выше, чем в контроле. При этом у 20% обследуемых больных количество кортизона было минимальным.

По выделению ТНФ больные распределялись на три равные подгруппы. У 30% женщин ТНФ составил $0,89 \pm 0,06$. У такого же количества больных уровень его был в среднем $6,44 \pm 0,65$. У 30% больных экскреция этого метаболита находилась в пределах нормальных колебаний ($2,74 \pm 0,28$). Подобным образом распределялись больные и по уровню выделяемого ТНЕ. У 1/3 пациенток он составлял ($8,54 \pm 0,78$) почти в 1,5 раза выше, чем у здоровых; у 1/3 почти вдвое ниже ($3,22 \pm 0,30$), ($5,48 \pm 0,42$); у такого же количества больных – в пределах величин, соответствующих показателям у здоровых женщин.

Необходимо отметить, что сумма 17-ОКС и все составляющие её фракции, как правило, изменялись однонаправленно. Если у конкретной больной суммарные 17-ОКС были меньше, чем показатели у здоровых женщин соответственно, ниже нормы были уровни F, E, ТНФ, ТНЕ. Эти данные свидетельствуют о том, что изменения глюкокортикоидных гормонов у

больных РМЖ в период постменопаузы с продолжительностью менопаузы до 5 лет, в первую очередь, обусловлены отклонениями от нормы процессов стероидогенеза в коре надпочечников и в меньшей мере на них влияли изменения метаболизма стероидов в печени.

В глубокой менопаузе (более 5 лет) у больных РМЖ разброс индивидуальных показателей исследуемых нами параметров был минимальным, и полученные данные свидетельствовали о повышении функциональной активности как пучковой, так и сетчатой зоны адrenaловых желез (табл. 1). Уровень суммарных 17-ОКС в указанной группе превышал норму в среднем на 23%, экскреция F – на 68%, экскреция тетрагидрокортизола – на 75% и ТНЕ – на 38%. Выше нормы, в среднем почти на 27%, была экскреция ДЭА.

В группе менопаузальных больных при поражении опухолевым процессом самой молочной железы, без поражения подмышечных лимфоузлов ($T_3N_0M_0$), сумма 17-ОКС находилась в пределах возрастной нормы (табл. 2). При этом уровень отдельных фракций – F, E, ТНФ и ТНЕ – статистически значимо уменьшался относительно контрольных параметров. Величина экскреции ТНФ и ТНЕ в среднем была ниже нормы на 40%. Такая же закономерность выявлена и со стороны гормонов сетчатой зоны коры надпочечников: при нормальной экскреции общих 17-КС количество ДЭА и 11-гидроксилированных форм 17-КС выделялось почти вдвое меньше, чем у здоровых женщин.

Когда опухолевый процесс поражал несколько подмышечных лимфоузлов, нередко спаянных между собой или с другими структурами (T_2N_2), функциональная активность пучковой и сетчатой зоны коры надпочечников возрастала. Однако на фоне повышения суммы 17-ОКС, E, ТНЕ и ДЭА происходило падение уровня кортизола, а количество его тетрагидроформы (ТНФ) не достигало нормы, что, вероятнее всего, свидетельствовало о неадекватном ответе пучковой зоны адrenaловых желез на стимулирующее воздействие адренокортикостероидного гормона. В этот период злокачественный процесс в наибольшей степени стимулировал сетчатую зону

коры надпочечников. В результате экскреция ДЭА превышала уровень данного гормона в подгруппе T_3N_0 в 2,5 раза.

При попытке объяснения подобного стероидного дисбаланса у этих больных нельзя оставить без внимания исследования, согласно которым ДЭА в повышенных количествах способен ингибировать 11-гидроксилазу, что естественно сопровождается падением продукции кортизола. Следовательно, в основе уменьшения величины экскреции кортизола при стадии T_2N_2 у больных раком молочной железы менопаузального возраста может быть усиление продукции андрогенных гормонов сетчатой зоной коры надпочечников и в основном ДЭА.

Одной из причин снижения экскреции кортизола может быть также повышение связывания его с транскортином крови. Такое явление, как известно, чаще всего наблюдается при увеличении уровня свободных эстрогенов. Однако в таком случае параллельно происходило бы торможение образования ТНЕ. Следует отметить, что результаты проведенных нами исследований подобного явления не обнаружили.

Иная картина кортикоидного дисбаланса характерна для больных не только с большим поражением опухолью (T_3) самой молочной железы, но и с формированием конгломератов подмышечных лимфоузлов (T_3N_2). Так, сумма 17-ОКС у них была выше нормы в среднем почти на 40%, достоверно повышался уровень кортизола на фоне статистически значимого уменьшения величины экскреции кортизона. Почти вдвое у этих больных было увеличено количество тетрагидрокортизола, и на 48% превышал норму уровень экскретируемого с суточной мочой тетрагидрокортизона. Величина андрогенных метаболитов была значительно ниже, чем в контрольной группе.

Таким образом, если у больных РМЖ постменопаузального периода с продолжительностью менопаузы более 5 лет в основе нарушения стероидного статуса может быть, прежде всего, гиперфункция гипофизарно-надпочечниковой системы, то у больных менопаузального периода, не

превышающего пятилетний срок, нарушения стероидного баланса менее выражено.

O.I. Kit, A.E. Lisutin

Federal State Institution "Rostov Cancer Research Institute"
Ministry of Health and Social Development of Russian Federation

Литература

1. Берштейн Л.М. Онкологические аспекты внегонадного эстрогенообразования // Вопр. онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 237-238.
2. Герштейн Е.С., Кушлинский Н.Е., Трапезников Н.Н. Изучение механизмов передачи митогенных сигналов фактора роста как основа для создания и использования новых противоопухолевых препаратов // Вопр. медиц. биологии и фарм. химии. – 1999. – № 2. – С. 3-12.
3. Дружинина К.В. Хроматографическое разделение кортикостероидов мочи на тонком слое силикагеля КСК-2 // Вопр. медиц. химии. – 1965. – Т. 11, № 4. – С. 81-87.
4. Казарян Л.С. Тиреоидный статус больных раком молочной железы до и после комплексного лечения: дис. ... канд. мед. наук. – Ереван, 1990. – 163 с.
5. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М., 2004. – С. 724-727.
6. Корицкая О.Н. особенности тиреоидной активности у больных с дисгормональными дисплазиями молочных желез: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Киев, 1980. – 24с.
7. Ревской С.Ю. Онкосупрессор Bcl-2 как возможный посредник между генотоксическим стрессом и нарушением гормонального гомеостаза // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47. – С. 224-229.

8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 г. (заболеваемость и смертность). – М., 2009. –288с.
9. Dingemans E., Huts Z., Hartor Kats S.L. Chromatographic fractionation of urinary neutral 17-ketosteroids // J. Chimical Endocrin. and metabolism. – 1952. – Vol. 12, № 1. – P. 66.
10. Strange K.S., Kerr L.R., Andrews H.N. et al. Psychosocial stressors and mammary tumor growth: an animal model // Neurotoxicol. Teratol. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 89-102.