

Положительный лечебный эффект ЭПХТ, связанный с усилением обмена кортизола, в основе своей мог содержать внутриклеточный механизм антиэстрогенного действия глюкокортикоидов на ткань матки, сдерживающих присущую эстрогенам стимуляцию пролиферативных процессов в органах-мишенях [1]. В этих случаях глюкокортикоиды способны играть роль антиэстрогенов и усиливать положительный лечебный эффект от применения ЭПХТ. Не исключено, что усиление обмена кортизола при раке тела матки, наступающее под влиянием ЭПХТ, относится к механизмам сдерживания пролиферативных процессов в этом органе.

Угнетение синтеза кортизола в коре надпочечников, наступающее у части больных под влиянием ЭПХТ, сопровождается отсутствием клинического эффекта и требует терапевтических воздействий защиты гипофизарно-надпочечниковой системы у этих пациентов и назначения им гормонокорректирующих препаратов.

Литература

1. Mata M. et al. // Oncology. 1998. Vol. 55. P. 35–44.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗ РФ*

9 февраля 2005 г.

УДК 618.14–00.6:616.432

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ, КОРРЕГИРУЮЩИЕ С СОСТОЯНИЕМ ОВАРИАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ

© 2005 г. В.П. Никитина

The results of uterine carcinoma patientis hipophysis – honadail sistem functional condition study are represented. Jhe findings allow to determine the sequence of endocrine system components belonging to pathological process, recognize the hormonal represented imbalance specificity according to the ovarian function condition.

В последние годы значительно расширилась информация о внутриклеточных механизмах действия половых гормонов на органы-мишени, в том числе и на матку. Стало известно, что интегрирующая роль половых стероидов в деятельности всей репродуктивной системы происходит благодаря наличию в них рецепторов к этим стероидам [1].

Гормональное влияние на слизистую матки, в частности, осуществляется посредством серии интегрированных внутриклеточных процессов, в результате которых возникает ассоциация стероидных половых гормонов с цитоплазматическим стероидным белком; перенос стероидно-рецептор-

ного комплекса в акцепторную субстанцию ядра, где происходит активация ряда ферментативных процессов, стимулирующих деление клетки. Клеточный гомеостаз матки, зависимый от половых гормонов, обеспечивает ее нормальную функцию и развитие, оказывая влияние на баланс между популяцией пролиферирующих и гибнущих клеток. Гормональный механизм регуляции клеточного гомеостаза сдерживает чрезмерную пролиферацию железистого эпителия слизистой матки при условии циклически изменяющегося динамического равновесия между отдельными представителями половых стероидов: эстрогенами, андрогенами, прогестинами.

Таким образом, одним из необходимых условий осуществления гормонального влияния на матку является нормальная функция стероидно-рецепторного комплекса, состояние динамического равновесия между отдельными представителями половых стероидов и цикличность их изменения.

Чрезмерная нагрузка системы рецептор – акцептор с последующей недостаточностью контроля за регуляцией клеточной функции, включающей изменения в геноме, может дать толчок к гипер- и неопластическим процессам.

Известно, что при старении организма, когда чаще всего развивается злокачественный рост в репродуктивных органах, изменяется не только количество секретируемых половых гормонов, но также способность клеток репродуктивных органов регулировать происходящие в них гормонально-метаболические процессы. Эти возрастно-зависимые сдвиги включают потерю некоторых форм информации на молекулярном уровне: изменение способности хроматина в отношении ДНК направленного РНК синтеза и связывания гистонов с ДНК, нарушение в количестве полисом-связанной рибосомальной РНК, метаболизма ядерной и цитоплазматической РНК и степени протеинового синтеза, а также сдвигов в специфической активности ряда простатических ферментов. Теоретически гормоны не должны вызывать рак, так как они не меняют первичной структуры ДНК. В то же время не подлежит сомнению, что гормоны способны индуцировать рак. По мнению В.М. Дильмана [2], гормоны создают условия, при которых повышается вероятность возникновения рака под влиянием истинного канцерогенного фактора. К таким условиям относятся увеличение пула пролиферирующих клеток, снижение противоопухолевого иммунитета, изменение способности репарации ДНК. Первое условие обеспечивается в основном пролиферативным влиянием эстрогенов на эндометрий. Большинство исследований, посвященных этиопатогенезу рака тела матки, исходит из идеи его гормонозависимости и гормонообусловленности в основном от уровня эстрогенных гормонов. При этом необходимо учитывать возрастные особенности больной, состояние обменных процессов в ее организме. В этом плане не вызывает сомнения важность дифференциального подхода к оценке роли различных факторов в

возникновении и развитии опухоли, в том числе и гормональных, с учетом функции всех звеньев эндокринной системы.

Известно, что рак тела матки значительно чаще встречается у женщин пожилого возраста, чем у молодых. Женщины репродуктивного возраста, страдающие раком тела матки, составляют 2,1–5,0 % от общего числа болеющих. Молодые женщины с диагнозом карциномы матки представляют собой совершенно отличную форму от всех остальных пациенток [3].

Более чем у половины молодых женщин, болеющих раком матки, в анамнезе имеются сведения о нарушении репродуктивной функции и менструального цикла.

В нашем исследовании молодых женщин, страдающих раком тела матки, было 76 человек. Средний их возраст составил $41 \pm 3,3$ года.

С целью изучения состояния гипофизарно-гонадной систем у больных раком тела матки изучали радиометрическими методами концентрацию в крови ЛГ и ФСГ, а также общепринятыми биохимическими методами – экскрецию с мочой эстрогенов (эстрон, эстрадиол, эстриол), прегнандиола (одного из метаболитов прогестерона), андростерона и этиохоланолон (главных метаболитов тестостерона). Определить фазу менструального цикла на период обследования у большинства больных не представлялось возможным из-за нарушения менструальной функции, задержки на несколько месяцев менструации или наличия кровотечения. Поэтому гормональные показатели больных мы сравнивали с нормальными данными здоровых женщин, характерными для фолликулиновой или лютеиновой фазы менструального цикла.

Результаты исследования (табл. 1) характеризуют явную гипофункцию яичников у молодых женщин, больных раком тела матки, сопровождающуюся понижением продукции половых гормонов всех классов: эстрогенов, прогестинов, андрогенов. Сумма женских половых гормонов у них была в среднем в 1,5 раза ниже, чем у здоровых в фолликулярную фазу, и в 6 раз ниже, чем у здоровых женщин в лютеиновую фазу менструального цикла. Уменьшение суммы эстрогенных гормонов происходило в основном за счет эстрона и эстрадиола. Степень снижения их уровня, в сравнении с соответствующими показателями контрольной группы, повторяла степень снижения суммы эстрогенов. Количество эстриола соответствовало средним величинам фолликулиновой фазы и было в 7 раз ниже, чем в лютеиновую фазу нормального менструального цикла. При изучении индивидуальных колебаний концентрации женских половых гормонов было установлено, что лишь у 8 % больных в пределах нормы, характерной для фолликулярной фазы, было количество экскретируемого с мочой эстрона и у 20 % – количество эстрадиола. У остальных содержание изучаемых фракций было значительно ниже, чем у здоровых лиц, а количество эстрадиола у 24 % больных совсем не определялось или было близким к нулевому значению. Ни в одном случае ни та, ни другая фракция не пре-

вышала показателей, свойственных здоровым женщинам соответствующего возраста.

Таблица 1

Гормональные показатели гипофизарно-надпочечниковой системы у больных раком тела матки

Обследуемое лицо			Больные	P	Здоровые
В крови	АКТГ, нг/л		139 ± 10,1	< 0,001	85,5 ± 5,8
	F, нмоль/л		487 ± 15,6	< 0,001	197 ± 16,0
В моче	17-ОКС, мг/сут	суммарные	5,84 ± 0,60	> 0,10	5,9 ± 0,18
		свободные	0,64 ± 0,02	< 0,001	0,35 ± 0,01
		F	0,33 ± 0,01	< 0,001	0,25 ± 0,01
		E	0,25 ± 0,01	< 0,01	0,29 ± 0,01
		ТНФ	0,89 ± 0,03	< 0,05	1,0 ± 0,03
		ТНЕ	1,62 ± 0,05	> 0,05	1,98 ± 0,16
	17-КС, мг/сут	ДЭА	0,77 ± 0,01	< 0,001	1,26 ± 0,10
		11-ОН-17-КС	0,95 ± 0,02	> 0,05	1,06 ± 0,06

Экскреция андростерона в среднем была втрое, а выделение этиохоланолонa – вдвое ниже нормы. Картина индивидуальных колебаний андрогенных метаболитов была более пестрой, чем эстрогенов. У 34 % больных количество андростерона находилось в пределах нормальных колебаний, у 12 % – экскреция этого метаболита выше, чем у здоровых. Экскреция этиохоланолонa у 28 % больных была в пределах колебаний, свойственных практически здоровым женщинам, в 4 % случаев содержание его превысило нормальные показатели. У остальных больных количество андростерона и этиохоланолонa было значительно ниже нормальных величин.

Как показали результаты исследования, в значительной степени был снижен уровень прегнандиола. Его экскреция была ниже соответствующего показателя, характерного для фолликулиновой фазы цикла, в среднем в 1,5 раза и меньше уровня, характеризующего лютеиновую фазу, в 4 раза. Нормальное количество данного гормона отмечено лишь у 6 % женщин. Ни в одном случае уровень прегнандиола не превышал норму.

Состояние относительной гиперэстрогенизации у этой группы больных поддерживалось не только за счет уменьшения уровня прогестерона, но и вследствие выраженного снижения продукции андрогенных гормонов. Андрогенно-эстрогенное равновесие у молодых женщин сдвигалось в сторону эстрадиола: коэффициент отношения эстрадиола к андростерону у больных составил $1,1 \pm 0,1$, у здоровых – $0,73 \pm 0,06$ ($P < 0,5$).

Известно, что весьма тонко регулировать распределение, а следовательно, и влияние стероидных гормонов на ткани-мишени могут гонадотропины. Они влияют на различные стадии метаболических реакций. Изучение гонадотропных гормонов у молодых женщин, болеющих раком

тела матки, выявило прежде всего нарушение нормального равновесия между их основными представителями: ФСГ и ЛГ. Содержание ЛГ в крови больных соответствовало средним величинам фолликулиновой и лютеиновой фаз, а концентрация ФСГ была вдвое выше, чем в нормальной фолликулиновой фазе и в 4 раза выше, чем в нормальной лютеиновой фазе. Другими словами, результаты анализа свидетельствуют об относительной недостаточности ЛГ у молодых женщин, болеющих раком тела матки, и об абсолютном увеличении у них концентрации ФСГ, что может характеризовать состояние разбалансированности гонадотропной функции гипофиза.

Закономерности иного характера обнаружены у больных раком тела матки в менопаузальном возрасте (табл. 1). Необходимо обратить внимание, что обследуемая группа больных была однородна не только по возрасту, но и по распространению опухолевого процесса: все пациентки имели I–II стадии заболевания. Результаты исследования показывают у большинства женщин отклонения от нормального уровня экскреции стероидных гормонов всех классов: эстрогенов, андрогенов, прогестиннов. Выявлены также бесспорные нарушения в продукции гонадотропных гормонов гипофиза: ФСГ и ЛГ, регулирующих синтез женских и мужских половых стероидов. Однако, если у женщин репродуктивного возраста количество активных фракций эстрогенов снижено, у больных менопаузального периода экскреция самого активного естественного эстрогена (эстрадиола) значительно превышала соответствующий показатель контрольной группы здоровых. Если у молодых пациенток уровень выделения андрогенных метаболитов (андростерона и этиохоланолонa) ниже нормы, у пожилых экскреция этих гормонов не отличалась от нормы. В противовес молодым, у которых уровень ФСГ выше нормального, у пожилых содержание его было ниже нормы. Если у молодых соотношение между ФСГ и ЛГ сдвинуто в сторону ФСГ, у пожилых преобладающим в равновесии гонадотропинов явился ЛГ. Лишь низкий уровень прегнандиола объединял больных молодого и пожилого возраста. Если для больных репродуктивного возраста характерно состояние относительной гиперэстрогенизации, для менопаузальных свойственна сочетанная гиперэстрогенизация. В основе относительной гиперэстрогенизации у менопаузальных больных лежит сдвиг равновесия между прогестинами и эстрогенами в сторону последних, коэффициент эстрадиол/прегнандиол у больных $2,8 \pm 0,21$, у здоровых – $1,5 \pm 0,14$ ($p < 0,5$).

Широкий диапазон всех параметров, характеризующих функцию гипофизарно-гонадной системы, послужил поводом для разделения больных менопаузального возраста в зависимости от длительности менопаузы на две группы: 1-я группа женщин, продолжительность менопаузы которых менее 5 лет, и 2-я группа с продолжительностью менопаузы более 5 лет.

Согласно результатам анализа, обследуемые группы отличались не только по степени выраженности нарушений функциональной активности

гипофизарно-гонадной системы, специфическим в каждой группе был характер их проявлений. В 1-й группе в основе состояния стероидного дисбаланса лежит нарушение равновесия между отдельными фракциями женских половых гормонов, а также между эстрадиолом и андрогенными гормонами. Во всех случаях сдвиг равновесия между стероидными гормонами происходил в пользу самой активной эстрогенной фракции – эстрадиола, что и поддерживало состояние гиперэстрогенизации.

Нарушение гормонального баланса у больных 1-й группы усугублялось статистически достоверным уменьшением секреции гонадотропных гормонов (ФГС и ЛГ) гипофизом и явным сдвигом их равновесия между собой в сторону относительного увеличения ЛГ. У женщин этой группы снижена также продукция СТГ.

У больных 2-й группы (менопауза более 5 лет) сумма эстрогенных гормонов находилась в пределах колебаний возрастной нормы, что, однако, совсем не свидетельствовало об отсутствии эстрогенизации организма больных. Перераспределение отдельных фракций женских половых гормонов со сдвигом равновесия в сторону не только эстрадиола, но и эстрогена на фоне замедления интенсивности образования эстриола создавало определенные условия для гиперэстрогенизации. Это состояние усиливалось уменьшением уровня прогестинов. Между эстрадиолом и андростероном в этой группе поддерживалось нормальное соотношение.

Изучение индивидуальных колебаний величины отдельных фракций эстрогенов у 2-й группы больных позволило установить взаимосвязь повышения экскреции активных эстрогенов со снижением уровня их метаболита – эстриола.

Количество больных с высоким содержанием эстрогена и эстрадиола (40 %) было близко к числу больных с низкой экскрецией эстриола (53 %).

Необходимо обратить внимание на то, что у значительного числа больных 2-й группы (40 %) уровень эстрогена и эстрадиола был ниже нормы, а у 18 % количество эстриола превышало норму. Полученные данные свидетельствуют о неоднородности гормональных изменений даже в этой однородной (по распространению процесса и по длительности менопаузы) группе больных.

У женщин с продолжительностью менопаузального периода больше 5 лет выше нормы был уровень экскреции андрогенных метаболитов: андростерона и этиохоланолоната. При исследовании индивидуальных колебаний экскреции этих гормонов обнаружено почти равномерное распределение больных с повышенным, пониженным и нормальным количеством андростерона и этиохоланолоната.

Очень низкий уровень экскреции прегнандиола у женщин с продолжительностью менопаузы более 5 лет отражает недостаточную продукцию у них прогестинов и, следовательно, отсутствие противодействия эстрогенам, которые усиливают пролиферативные процессы и способствуют развитию злокачественных новообразований в матке.

Таблица 2

Изменение гормональных показателей гипофизарно-надпочечниковой системы в больных раком тела матки в процессе развития опухоли

Стадия	В крови		В моче									
	АКТГ, нг/л	F, нмоль/л	17-ОКС, мг/сут									
			сумма	свободные	F	E	THF	THE	ДЭА	11-ОН-17-КС		
0	92,1 ± 13,0	396 ± 42,0	6,2 ± 0,6	0,7 ± 0,06	0,32 ± 0,02	0,27 ± 0,02	1,13 ± 0,1	1,84 ± 0,18	1,2 ± 0,1	1,34 ± 0,12		
1-я группа	42 – 150	173 – 660	2,0 – 11,0	0,13 – 2,6	0,1 – 0,67	0,11 – 0,67	0,05 – 3,4	0,4 – 3,9	0,14 – 4,68	0,3 – 3,2		
P	> 0,05	< 0,001	> 0,05	< 0,001	> 0,05	> 0,10	> 0,05	> 0,10	> 0,10	> 0,05		
1–II	153 ± 11,6	428 ± 22,0	5,9 ± 0,17	0,64 ± 0,02	0,33 ± 0,01	0,27 ± 0,01	1,0 ± 0,03	1,57 ± 0,08	0,82 ± 0,02	1,0 ± 0,02		
2-я группа	43 – 273	101 – 1237	0,7 – 19,8	0,0 – 32	0,0 – 2,8	0,0 – 1,62	0,01 – 4,9	0,04 – 6,9	0,0 – 8,0	0,0 – 3,7		
P	< 0,001	< 0,001	> 0,10	< 0,001	< 0,05	> 0,10	> 0,10	> 0,05	< 0,001	> 0,10		
III	162 ± 15,1	524 ± 62	6,1 ± 0,9	0,51 ± 0,08	0,38 ± 0,04	0,23 ± 0,02	0,75 ± 0,08	1,84 ± 0,20	0,78 ± 0,10	0,99 ± 0,13		
3-я группа	39,1 – 201	220 – 935	2,2 – 11,8	0,17 – 0,7	0,08 – 0,78	0,04 – 1,0	0,11 – 1,85	0,44 – 4,67	0,14 – 1,68	0,09 – 2,4		
P	< 0,001	< 0,001	> 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,05	< 0,001	> 0,10	< 0,001	> 0,10		
IV	–	–	3,1 ± 0,4	0,71 ± 0,1	0,29 ± 0,05	0,19 ± 0,01	0,72 ± 0,12	0,96 ± 0,18	0,39 ± 0,07	0,52 ± 0,08		
4-я группа	–	–	1,14 – 6,4	0,06 – 2,3	0,05 – 0,5	0,05 – 1,28	0,05 – 1,28	0,14 – 1,68	0,0 – 1,0	0,15 – 2,4		
P	–	–	< 0,001	< 0,05	> 0,05	< 0,001	< 0,05	< 0,001	< 0,001	< 0,001		
Здоровые	85,5 ± 5,8	197 ± 16	5,3 ± 0,18	0,35 ± 0,03	0,25 ± 0,02	0,29 ± 0,01	1,00 ± 0,02	1,98 ± 0,16	1,26 ± 0,1	1,06 ± 0,06		

Примечание. Н – норма.

Уменьшение продукции гонадотропных гормонов гипофиза у данного контингента больных выражено в меньшей степени, чем у предыдущего. Оно отмечено лишь со стороны ФСГ ($P < 0,5$), содержание ЛГ в среднем не отличалось от нормального уровня (табл. 2). В этой группе следует отметить широкий диапазон изучаемых величин концентрации ФСГ и ЛГ. Он отразился на количественном распределении больных с пониженным, повышенным и нормальным содержанием гонадотропных гормонов в крови. Увеличенное количество ФСГ выявлено у 20 % больных. В среднем содержание ФСГ у этих больных было почти вдвое выше нормы. Нормальное количество ФСГ отмечено лишь у 10 % пациентов. У 70 % больных 2-й группы концентрация ФСГ в крови была ниже, чем у здоровых лиц. Высокое содержание ЛГ ($27,0 \pm 5,0$) отмечено у 16 % больных 2-й группы, у 43 % женщин количество ЛГ составило всего лишь $3,7 \pm 0,40$.

Таким образом, у женщин с сохранённой репродуктивной функцией, несмотря на снижение абсолютного уровня эстрогенов, нельзя полностью отрицать состояние эстрогенизации организма. Явление относительной эстрогенизации у них проявляется благодаря наиболее выраженному, в сравнении со всеми стероидами, снижению уровня андрогенных гормонов, сдвигу андрогенно-эстрагенного равновесия в сторону эстрадиола, а также в нарушении эстрогенно-прогестинового баланса.

Литература

1. *Dapunt O., Daxenlichter G.* // *Horm. Metabol. Res.* 1999. Vol. 19. № 5. P. 230–233.
2. *Дильман В.М.* Эндокринологическая онкология. М., 1983.
3. *Geffrey A., Nisker Z.* // *Am. J. Gynaecol.* 1997. № 5. P. 546–550.

*Ростовский научно-исследовательский
онкологический институт МЗ РФ*

9 февраля 2005 г.

УДК 616–006.6

СВЯЗЫВАНИЕ ЦИТОСТАТИКОВ С ЭЛЕМЕНТАМИ ПЛАЗМЫ ЛИМФЫ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

© 2005 г. *Ю.С. Сидоренко, Г.З. Сергостьянц, Е.М. Франциянц,
К.С. Карапетян*

The main target for binding chemotherapeutic agents in plasma of lymph is albumin. But the character of albumin binding with various cytostatics is different. Less amount of doxorubicin and platinum not resulting in lipid fragmentation binds with globulin fraction of plasma of lymph than with albumin. Sulphydryl groups of molecules are used. No signs of cyclophosphane binding with globulin fraction of plasma of lymph have been revealed.

При изучении лечебного действия химиопрепаратов, преинкубированных с аутоэритроцитомассой, у больных с лимфогранулематозом