

УДК 612.018:611.661-006.6:616-053

ОСОБЕННОСТИ БАЛАНСА ПОЛОВЫХ СТЕРОИДОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ АКТИВНОЙ И ПОЗДНЕЙ ФАЗ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА

© 2011 г. О.Г. Шишкина, Г.А. Неродо, Т.И. Моисеенко, М.Л. Адамян

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14 линия, 63, г. Ростов-на-Дону, 344037,
rnioi@list.ru

Rostov Research Oncological Institute,
14 Line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnioi@list.ru

Изучены особенности баланса половых стероидов до лечения у 87 больных раком тела матки: I группа – 32 пациентки до 35 лет, II группа – 55 больных в возрасте 38–45 лет. На фоне снижения экскреции абсолютного уровня эстрогенов, прогестинов, андрогенов в обеих группах в I (до 35 лет) выявлены смещения равновесия эстрогенных фракций в сторону преобладания суммы эстрона и эстрадиола над эстриолом, во II (38–45 лет) – в соотношении эстрогенных фракций доминирующим явился эстриол. У больных обеих групп уменьшено количество прегнандиола со смещением равновесия эстрадиол/прегнандиол в пользу эстрадиола.

Ключевые слова: рак тела матки, репродуктивный период, половые гормоны, эстрон, эстрадиол, прегнандиол.

Peculiar properties of balance of sexual steroids prior to medical treatment are studied on 87 patients sick of uterus cancer: I group consists of 32 women younger than 35 years; II group consists of 55 patients aged 38–45 years. Along with decrease of excretion of the absolute level of estrogens, progestins and androgens in both groups, in the first (less than 35 years) the balance deviations of estrogen fractions towards prevalence of the sum of estron and estradiol over estriol are revealed in the Ist group. In the IInd group (38–45 years) estriol is dominating in the ratio of estrogenic fractions. In both groups the quantity of pregnandiol is reduced along with shift of balance estradiol/pregnandiol towards estradiol.

Keywords: cancer of uterus, reproductive period, sexual hormones, estron, estradiol, pregnandiol.

Рак тела матки (РТМ) – одна из наиболее распространенных форм онкогинекологической патологии с тенденцией к увеличению заболеваемости в большинстве стран мира [1–3]. Отмечается наибольшая скорость роста числа больных РТМ среди молодых женщин [4–8]. Роль эстрогенной стимуляции в возникновении РТМ не подлежит сомнению [9, 10].

В последнее время появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что эстрогены в качестве стимуляторов опухолевого роста в органах-мишенях, в том числе и в матке, могут действовать не только на стадии промоции, но и на этапе его инициации, участвуя в реализации генотоксического гормонального канцерогенеза [9–12]. Последний определяется дейст-

вием метаболитов эстрогенов, таких как катехолэстрогены и их дериваты [13, 14].

Одновременно, учитывая синергическую или антагонистическую взаимосвязь и взаимозависимость половых стероидов разных классов, для изучения возможностей реализации опухолевой инициации классическими эстрогенами не утрачена целесообразность исследования при РТМ как соотношения отдельных фракций самих эстрогенов, так и состояния равновесия их с метаболитами прогестерона и андрогенных гормонов. Первый из них блокирует синтез рецепторов и конкурирует с ними за места связывания, вторые ингибируют ароматазу – фермент превращения андрогенов в эстрогены – как на периферии, так и в самих яичниках [15].

Подобные исследования представляют интерес при изучении состояния баланса половых стероидов у пациентов репродуктивного возраста в связи с тем, что по этому вопросу имеются лишь единичные сообщения, к тому же нередко противоречивого характера [3, 12, 16], а состояние баланса половых стероидов у больных РТМ в возрасте до 35 лет вообще не исследовалось.

Материал и методы

С целью изучения особенностей уровня половых стероидов и их метаболитов у больных РТМ репродуктивного возраста, принадлежащих к разным фазам

репродуктивного периода, с учетом общепринятой системы градации их по возрастным интервалам [17] всех репродуктивных больных РТМ (87 чел), прошедших гормональное обследование в РНИОИ за 10-летний период, разделили на 2 подгруппы: I – женщины активной фазы репродуктивного периода (до 35 лет включительно) – 32 чел.; II – 55 больных РТМ поздней фазы репродуктивного периода (38–45 лет).

В каждой группе до лечения изучен уровень экскретируемых за сутки эстрона (E_1), эстрадиола (E_2), эстриола (E_3) с вычислением их суммы, а также прегнандиола, андростерона, этиохоланолона, определяемых общепринятыми биохимическими методами.

В обеих группах исследовано состояние равновесия различных фракций эстрогенов между собой и соотношение их с андрогенами и прегнандиолом.

Результаты и обсуждение

В результате сопоставления полученных данных с соответствующими показателями контрольных групп практически здоровых женщин в обеих группах больных РТМ обнаружены значительные отклонения от нормы, направленность которых в большинстве случаев характеризовалась снижением уровня экскреции половых стероидов с разной степенью выраженности в зависимости от принадлежности больных к активной или поздней фазе репродуктивного периода (таблица).

Особенности экскреции половых стероидов при раке тела матки в зависимости от принадлежности больных к активной или поздней фазе репродуктивного периода

Группа обследованных	Фаза цикла	Эстрогены, нмоль/сут				Андростерон, мкмоль/сут	Этиохоланолон, мкмоль/сут	Прегнандиол, мкмоль/сут	$\frac{E_1+E_2}{E_3}$	$\frac{E_2}{\text{прегнан.}}$	$\frac{E_1+E_2}{A+Эт}$	A/Эт
		E ₁	E ₂	E ₃	Сумма							
Активная фаза репродуктивного периода												
I (больные до 35 лет)		5,86± ±0,52	5,96± ±0,54	10,10± ±0,90	22,10± ±1,93	7,42± 0,51	7,58±0,65	1,60±0,14	1,20± ±0,08	3,80± ±0,23	0,80± ±0,60	0,97± ±0,08
Контроль (здоровые до 35 лет)	I	8,40± ±0,78	8,06± ±0,72	18,90± ±1,65	34,01± ±3,20	10,15±1,02	9,34±0,84	2,64±0,19	0,84± ±0,06	3,03± ±0,21	0,84± ±0,07	1,09± ±0,09
	II	13,03± ±1,20	10,20± ±1,04	23,63± ±2,20	45,80± ±4,10	8,30± 0,78	7,50±0,60	6,82±0,64	0,96± ±0,07	1,50± ±0,13	1,51± ±0,13	1,10± ±0,09
Поздняя фаза репродуктивного периода												
II (больные 38–45 лет)		9,01± ±0,86	5,30± 0,46	12,61± ±1,64	26,90± ±2,30	5,45± 0,51	6,63±0,56	1,06±0,09	1,13± ±0,09	5,01± ±0,43	1,18± ±0,10	0,83± ±0,06
Контроль (здоровые 38–45 лет)	I	17,50± ±1,73	8,75± ±0,78	14,35± ±1,46	41,00± ±3,80	10,01±0,90	8,30±0,76	2,36±0,10	1,82± ±0,12	3,73± ±0,29	1,46± ±0,12	1,20± ±0,10
	II	22,02± ±2,40	18,70± ±1,62	21,00± ±2,02	61,70± ±5,60	9,10± 0,73	7,80±0,65	6,61±0,62	1,93± ±0,14	2,83± ±0,22	2,40± ±0,21	1,18± ±0,08

У больных активной формы репродуктивного периода (до 35-летнего возраста) сумма эстрогенов и каждая из составляющих ее фракций были статистически достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в обеих фазах овариального цикла практически здоровых женщин. Средняя величина экскретируемых эстрона и эстрадиола в сравнении с соответствующим уровнем их у здоровых женщин в фолликулиновой фазе овариального цикла была ниже в 1,4 раза, а количество эстриола – в 1,9 раз. В сравнении с данными здоровых женщин, обследуемых в лютеиновой фазе, у больных данной группы эстрадиол снижен в среднем в 1,7 раза, эстрон и эстриол – в 2,2 и 2,1 раза.

У пациенток позднего репродуктивного периода (38–45 лет) уменьшена экскреция суммарных эстрогенов в сравнении с соответствующими показателями группы здоровых фолликулиновой фазы овариального цикла в 1,5 раза, которая обусловлена в основном снижением эстрона (в 1,9 раза) и эстрадиола (в 1,7 раза). На этом фоне отмечена лишь тенденция к снижению количества эстриола ($p > 0,05$).

Еще более наглядные изменения со стороны эстрогенов отмечены в позднем репродуктивном периоде у больных РТМ при сравнении их с таковыми здоровых женщин в лютеиновой фазе: эстрон снижен в среднем в 2,4 раза, эстрадиол – в 3,5, эстриол – только в 1,75 раза.

Таким образом, на фоне уменьшения продукции эстрогенов у большинства больных РТМ репродуктивного периода получены принципиальные различия, касающиеся распределения отдельных эстрогенных фракций в зависимости от принадлежности больных к активной (I группа) или поздней фазе (II группа) репродуктивного периода. Если у лиц до 35-летнего возраста дефицит суммы эстрогенов обусловлен в основном снижением уровня эстриола, то в возрастной группе 36–45 лет сумма женских половых гормонов снижена в большей степени за счет активных форм – эстрона и эстрадиола.

Выявленная закономерность подтверждается в обеих возрастных группах и величиной коэффициента $(\Sigma_1 + \Sigma_2) / \Sigma_3$. В активной фазе репродуктивного периода (до 35 лет) он был достоверно ниже, чем у здоровых, главным образом, при сравнении с данными фолликулиновой фазы овариального цикла. У больных поздней фазы репродуктивного периода (38–45 лет) данный коэффициент выше нормального в среднем в 1,6–1,7 раза, т.е. в первой возрастной группе репродуктивных больных РТМ происходит смещение равновесия между активными формами эстрогенов и эстриолом в пользу активных фракций, во второй – доминирующим является эстриол.

С учетом известной роли активных фракций эстрогенов в процессах усиления клеточной пролиферации в органах-мишенях понятно проонкогенное значение сдвига равновесия между эстрогенными фракциями в сторону активных соединений в I группе больных РТМ.

На первый взгляд неясно значение смещения равновесия эстрогенных фракций в пользу эстриола у пациенток позднего репродуктивного периода. Ведь эстриол существенно менее активен эстрадиола. На протяжении длительного времени его даже рассматривали в качестве антиэстрогенного фактора. Однако затем было доказано, что при увеличении абсолютной или относительной концентрации эстриола биологический эффект его становится равен эстрадиолу [18, 19].

Кроме того, химическая структура эстриола очень близка к таковой неклассических катехолэстрогенов: те и другие являются гидроксиметаболитами активных эстрогенов [20], и не исключено, что именно за счет неклассических аналогов эстриола обнаружено преобладание эстриола над эстроном и эстрадиолом.

Возможно, в поздней фазе репродуктивного периода у части больных РТМ начинает развиваться генотоксически эстрогениндуцированный канцерогенез в противовес промоторному гормональному канцерогенезу, стимулирующему злокачественный рост у больных РТМ, которые относятся к активной фазе репродуктивного периода. Однако это предположение нуждается в специальных дополнительных исследованиях.

Общим для обеих возрастных подгрупп РТМ было снижение уровня прегнандиола. У пациенток до 35-летнего возраста экскреция прегнандиола в сравнении с таковой в фолликулиновую фазу снижена в 1,7 раз, а в сравнении с данными лютеиновой фазы – в 4,3. В возрастной группе 38–45 лет это проявлялось в большей степени: в сравнении с группой здоровых в фолликули-

новой фазе количество прегнандиола уменьшено в 2,2 раза, а в сравнении с данными лютеиновой фазы – в 6. Данные результаты подтверждает и коэффициент отношения эстрадиола к прегнандиолу. Его величина свидетельствует о четком превалировании эстрадиола над прегнандиолом, особенно при сравнении с данными лютеиновой фазы, в первой группе больных – в среднем в 2,5 раза и во второй – при сравнении с данными в обеих фазах: в среднем в 1,4 и 1,8 раз.

У больных РТМ позднего репродуктивного периода (38–45 лет) эстрадиол доминирует не только над прегнандиолом в обеих фазах овариального цикла, но и является преобладающим совместно с эстроном над суммой андростерона и этиохоланолон в среднем в 1,3 и 2 раза.

У пациенток I группы (до 35 лет) дисбаланс между эстрогенами и андрогенами отмечен лишь при сравнении этих величин с данными лютеиновой фазы здоровых, где коэффициент отношения суммы эстрона и эстрадиола к сумме андростерона и этиохоланолон превысил соответствующий показатель практически здоровых женщин в среднем в 1,9 раза, между тем как при сравнении с данными фолликулиновой фазы величины данного коэффициента были сопоставимыми.

Еще одно отличие, на которое следует обратить внимание, это соотношение андростерона и этиохоланолон в обеих группах. Анализ результатов исследования показал, что данные метаболиты в I группе находились в состоянии равновесия, одновременно у пациенток II преобладающим в среднем в 1,5 раза был андростерон, он, как известно, является основным 5 α -метаболитом тестостерона, который, возможно, из-за снижения активности ароматазы в процессе синтеза эстрогенов накапливался в виде промежуточного продукта. Для изучения причин наблюдаемых нарушений баланса половых стероидов исследования будут продолжены.

Полученные результаты являются основанием для следующего заключения: у большинства больных РТМ репродуктивного периода снижено количество экскретируемых с мочой половых стероидов: эстрогенов, андрогенов, прогестинов, нарушен баланс половых стероидов, направленность и степень выраженности которого в значительной мере коррелируется с принадлежностью больных к активной (до 35 лет) или поздней фазе (38–45 лет) репродуктивного периода. У пациенток до 35 лет равновесие эстрогенных фракций сдвинуто в сторону преобладания суммы эстрона и эстрадиола над эстриолом, а в возрастной группе больных от 38 до 45 лет в соотношении эстрогенных фракций доминирует эстриол. Независимо от принадлежности больных РТМ к активной или поздней фазе репродуктивного периода уменьшена экскреция прегнандиола, который проигрывает в соотношении с эстрадиолом. У больных поздней фазы репродуктивного периода в соотношении суммы эстрона и эстрадиола к сумме андростерона и этиохоланолон доминируют андрогенные метаболиты, в основном за счет андростерона. У пациенток активной фазы репродуктивного периода превалирование андрогенов над эстрогенами имеет место лишь при сравнении соответствующих показателей лютеиновой фазы здоровых женщин.

Литература

1. Двойрин В.В., Аксель Е.А., Трапезников Н.П. Заболеваемость и смертность от онкологических заболеваний в странах СНГ. М., 1995. 200 с.
2. Трапезников Н.П., Аксель Е.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ. М., 2001. 220 с.
3. Вишневская Е.Е. Результаты лечения рака эндометрия больных репродуктивного возраста // Вопросы онкологии. 2006. № 4. С. 451–454.
4. Вишневская Е.Е., Океанов А.Е., Литвинов Т.М. Эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение дисплазии шейки матки с учетом анализа ошибок в их распознавании: метод. рекомендации. Минск, 2001. 260 с.
5. Погосян Н.Д., Жордания К.И. Особенности течения рака тела матки у женщин репродуктивного возраста // Современная онкология. 2002. № 32. С. 92.
6. Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. 38 с.
7. Возможности селективного скрининга опухолей органов женской репродуктивной системы в Республике Беларусь / Е.Е. Вишневская [и др.] // Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Минск, 2004. С. 217–220.
8. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки / А.Г. Кедрова [и др.] // Гинекология. 2005. Т. 7, № 31. С. 170–173.
9. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции / В.И. Кисилев [и др.] // Патология шейки матки и генитальные инфекции / под ред. В.Н. Прилепской. М., 2008. С. 53–86.
10. Schneider J., Kinne D., Frachia A. Abnormal oxidative metabolism of estradiol in women with breast cancer // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1982. Vol. 79. P. 3047–3051.
11. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 170 с.
12. Коломиец Л.А. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск, 2007. 184 с.
13. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А. Перспективы использования ингибиторов ароматазы в лечении больных раком эндометрия // Вопросы онкологии. 2001. № 5. С. 557–561.
14. Кисилев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. 2006. № 3. С. 55–59.
15. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998. 582 с.
16. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки / Ю.С. Сидоренко [и др.]. Ростов н/Д, 1996. 164 с.
17. Вихляева Е.А. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006. 783 с.
18. Katzenellenbogen B.S. Steroid Biochem // Act. Med. Acad. Sci. 1984. Vol. 20. P. 1333–1336.
19. Katzenellenbogen B.S. Environ Hilt Perspect // Cancer Res. 1995. Vol. 20. P. 134–136.
20. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе // Вопросы онкологии. 1997. № 3. С. 257–262.

Поступила в редакцию

14 июля 2010 г.