
ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: [(616.24+612.433/434):612.621.31+(612.616.31+612.616.31):616.006.04]–092.9

ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА ЛЕГКОГО И ГИПОФИЗА КРЫС ОБОЕГО ПОЛА В ДИНАМИКЕ РОСТА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ОПУХОЛИ. ЯВЛЯЕТСЯ ЛИ РАК ЛЕГКОГО ГОРМОНОЗАВИСИМЫМ ОБРАЗОВАНИЕМ?

Ю.С. Сидоренко, Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, Ю.А. Погорелова, А.И. Шихлярова, О.Ю. Бабенков, О.Н. Кошелева, Л.Д. Ткаля, Н.Д. Черярина

*ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Росмедтехнологий»,
г. Ростов-на-Дону
344037, Россия, г. Ростов-на-Дону, 14 линия, 63, e-mail: rnioi@list.ru*

Изучено содержание половых гормонов в ткани легкого и гонадотропных гормонов гипофиза, а также пролактина у самцов и самок крыс с перевитой в легкое саркомой-45 в динамике злокачественного роста. Отмечены половые различия в изменении исследованных показателей. Предполагается наличие специфического для женского организма непосредственно в органе-мишени нейроэндокринного защитного механизма от злокачественной агрессии.

Ключевые слова: перевивная опухоль, половые гормоны, гонадотропные гормоны, пролактин.

INDICES OF HORMONAL HOMEOSTASIS OF LUNG AND HYPOPHYSIS OF RATS OF BOTH SEX IN DYNAMICS OF MALIGNANT TUMOUR GROWTH. IS LUNG CANCER A HORMONE-DEPENDENT NEOPLASM?

*Yu.S. Sidorenko, E.M. Frantziyantz, E.F. Komarova, Yu.A. Pogorelova,
A.I. Shikhlyarova, O.Yu. Babenkov, O.N. Kosheleva, L.D. Tkalya, N.D. Cheryarina
Federal state institution «Rostov Cancer Research Institute of Russian Medical Technologies», Rostov-on-Don, Russia
63, 14-th line Street, 344037-Rostov-on-Don, e-mail: rnioi@list.ru*

Concentration of genital hormones in lung tissue and gonadotropic hormones of hypophysis, as well as concentration of prolactin in male and female rats with sarcoma 45 inoculated into a lung have been studied in dynamics of malignant growth. Sexual differences in the change of the studied parameters have been observed. Presence of female-specific neuroendocrine protective mechanism from malignant aggression directly in the target-organ is supposed.

Key words: inoculated tumor, genital hormones, gonadotropic hormones, prolactin.

Рак легкого (РЛ) является одной из ведущих локализаций в общей структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России, составляя 11,8 %. Считается, что этиология РЛ связана с загрязнением окружающей среды, профессиональными вредностями и курением. Однако эти факторы одинаково влияют и на мужчин, и на женщин, тем не менее имеются существенные половые различия в заболеваемости и смертности от этой патологии. Так, каждая третья злокачественная опухоль, диагностируемая в настоящее время у мужчин (24,7 %), локализуется в органах дыхания, в то

время как у женщин доля этих опухолей почти в 6 раз ниже (4,3 %). Стандартизованная заболеваемость на 100 тыс. населения в 2007 г. составила у мужчин – 25,73, у женщин – 6,8. Смертность населения от рака легкого на 2007 г. в абсолютных числах составила среди мужчин 43460, среди женщин – 8452, стандартизованные показатели на 100 тыс. населения – 23,05 и 5,54 соответственно [9].

В имеющихся немногочисленных публикациях было показано наличие связи между репродуктивными факторами и риском рака легких, хотя детальных исследований не про-

водилось [2, 3, 11, 12]. Проводились работы по изучению взаимосвязи между репродуктивными факторами, приемом гормонотерапии и риском рака легких в популяционном проспективном исследовании. В 1990–1994 гг. 44677 никогда не курившим женщинам разослали анкеты с вопросами об их репродуктивной функции, статусе менопаузы и приеме гормонов. На протяжении 8–12 лет наблюдения выявлено 153 случая рака легких. Взаимосвязи риска рака легких с возрастом наступления менопаузы, возрастом менархе, количеством родов, возрастом первых родов, длительностью лактации и приемом гормонотерапии у женщин в постменопаузе не обнаружено. В сравнении с женщинами с поздним менархе (старше 16 лет) или ранней менопаузой (младше 50 лет), у пациенток с ранним менархе или поздней менопаузой риск развития рака легких был в 2 раза выше. У женщин, принимавших заместительную гормонотерапию, риск также был значительно повышен, относительный риск составил 2,40. Эти данные свидетельствуют о том, что и эндогенные, и экзогенные гормоны могут быть вовлечены в этиологию рака легких.

Вместе с тем ряд авторов отмечают существование биологических различий рака легкого у больных мужского и женского пола, выражающихся в морфологических и клинических особенностях [7]. Так, у женщин чаще, чем у мужчин, встречается аденокарцинома. Кроме того, отдаленные результаты лечения при дифференцированных формах рака лучше у женщин. Таким образом, представляет интерес решение вопроса о наличии половых биологических факторов, которые влияют на биологические различия рака легких в зависимости от половой принадлежности пациента.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня половых гормонов и пролактина в ткани легкого у самцов и самок крыс в динамике развития перевитой в легкое саркомы С-45 с параллельным определением в ткани гипофиза содержания гонадотропных гормонов и пролактина.

Материал и методы

Исследования проводили на 56 самцах и 42 самках белых беспородных крыс массой

200–220 г. Перевивку опухоли С-45 производили путем введения в подключичную вену 0,5 мл взвеси, содержащей около 2 млн опухолевых клеток, полученных от 5 крыс с традиционной перевивкой саркомы С-45 в подкожную жировую клетчатку.

Через 1 и 5 нед после перевивки опухоли С-45 животных забивали путем декапитации. Органы быстро извлекали и помещали на лед. В 10 % гомогенатах ткани легкого радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) определяли уровень половых гормонов – прогестерона (P_4), тестостерона (Т), эстрадиола (E_2) и содержание пролактина (ПРЛ). В 10 % гомогенатах ткани гипофиза определяли уровень пролактина, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия). Учитывая влияние эстрального цикла на изучаемые показатели, исследования у самок крыс проводили в стадии диэструса.

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по t-критерию Стьюдента и критерию углового преобразования Фишера [5, 6].

Результаты и обсуждение

Установлено, что рост и развитие перевивной опухоли, а также продолжительность жизни крыс в легком зависели от пола животного. Так, у самцов гистологически верифицированные опухолевые узлы отмечены начиная с 3-й нед после перевивки опухолевого материала, тогда как у самок – начиная с 7-й нед. При этом после перевивки опухоли продолжительность жизни самцов составила $6,5 \pm 0,5$ нед, а самок в 4,2 раза дольше – 27 ± 2 нед. Учитывая это, можно предполагать гормональную зависимость злокачественной опухоли, поражающей легкие, т.к. для традиционного роста саркомы С-45 в подкожной клетчатке такой зависимости не отмечалось. Следовательно, представлялось целесообразным изучить некоторые параметры нейрогормонального гомеостаза организма

самцов и самок в период, предшествующий появлению опухолевых узлов. Поэтому в работе эти показатели оценивались в сроки – 1 и 5 нед после перевивки опухоли.

Было установлено, что в ткани легкого крыс-самцов через 1 нед после перевивки уровень пролактина увеличивался по сравнению с интактными животными (фон) на 50,5 %, и это сопровождалось падением содержания половых гормонов – тестостерона в 2,1 раза, эстрадиола – в 1,4 раза и прогестерона – в 1,4 раза (табл. 1). Через 5 нед после перевивки опухоли, а этот срок для самцов крыс предшествовал их гибели, сохранялась такая же тенденция изменения гормональных показателей. В этот срок уровень пролактина продолжал повышаться и превосходил фоновые значения в 1,9 раза, снижение содержания тестостерона, эстрадиола и прогестерона в ткани опухоли легкого самцов относительно нормативных показателей составило 3,7; 2,5 и 3,6 раза соответственно.

В ткани легкого самок исходный уровень пролактина достоверно не отличался от показателей у самцов, но через 1 и 5 нед после перевивки опухоли отмечено увеличение его содержания в 1,6 раза и 1,8 раза соответственно (табл. 1). Через 1 нед после перевивки в ткани легкого самок также отмечено снижение уровня эстрадиола и тестостерона, в среднем в 2,6 раза. В этот срок исследования не зарегистрировано изменения уровня прогестерона в ткани легкого крыс-самок. Вторая контрольная точка (5 нед после перевивки) характеризовалась отсутствием достоверных отличий в уровне

содержания пролактина, эстрадиола и тестостерона в ткани легкого самок, по сравнению с предыдущим сроком исследования. Вместе с тем принципиальным отличием, имеющим несомненную половую принадлежность, явилось резкое увеличение (практически в 4 раза) относительно нормативных показателей содержания прогестерона.

Известно, что эстрогены относятся к числу важных стимуляторов роста не только репродуктивных тканей организма, но и являются основными модификаторами или инициаторами гормонального канцерогенеза. Вместе с тем прогестерону принадлежит роль фактора, устраняющего стимулирующее влияние эстрогенов. Наиболее изученными механизмами влияния прогестерона на пролиферативную активность клеток является ингибирование синтеза рецепторов эстрадиола и индукция ферментов метаболизма эстрогенов. При злокачественном росте эти механизмы являются ведущими в системе многофакторной регуляции пролиферативной активности клеток органов репродуктивной системы [4, 8, 10].

В этой связи мы обратили внимание на коэффициент соотношения эстрадиола и прогестерона в ткани легких животных обоего пола ($K_{Э_2/P_4}$). Оказалось, что в легких интактных самцов этот коэффициент составил 0,7, тогда как у самок – 3,3. Однако в динамике роста опухоли величина $K_{Э_2/P_4}$ в ткани легких самцов менялась незначительно – от 0,7 в 1-ю нед до 1 в срок, предшествующий гибели животных. У самок к исходу 1-й нед после перевивки опухо-

Таблица 1

Содержание половых гормонов в ткани легкого у самцов и самок крыс в норме и в динамике развития перевитой С-45

Объект исследования	Сроки исследования	Пролактин, нг/мг ткани	Прогестерон, нг/мг ткани	Тестостерон, нг/мг ткани	Эстрадиол, нг/мг ткани
Самцы	Фон	206,8 ± 14,3	165,2 ± 11,5	170,7 ± 13,2	114,9 ± 10,5
	1-я нед после перевивки	310,8 ± 21,8*	122,3 ± 9,4*	80,5 ± 7,7*	80,7 ± 6,9*
	5-я нед после перевивки	391,7 ± 23,6* **2	46,3 ± 3,1* **	46,4 ± 4,3* **	46,1 ± 3,7* **
Самки	Фон	206,2 ± 17,2	96 ± 7,1	93,4 ± 1,6	313,3 ± 27,1
	1-я нед после перевивки	330,2 ± 24,7*	116 ± 11,2*	35,5 ± 4,2*	118 ± 9,4*
	5-я нед после перевивки	367,3 ± 28,9*	378 ± 19,7* **	30,6 ± 1,3*	130,0 ± 5,8*

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к фоновым значениям ($p < 0,01$); ** – различия статистически значимы по отношению к показателям предыдущего исследования ($p < 0,01$).

ли, когда в ткани легкого морфологически не обнаруживался злокачественный рост, уровень $K \frac{Э_2}{P_4}$ снизился относительно фоновых показателей в 3,3 раза и составил 1, а к 5-й нед, т.е. сроку, предшествующему выходу опухоли, этот коэффициент был равен 0,3. Подобное соотношение уровня половых стероидов у самок сохранялось в ткани опухоли, растущей в легком, вплоть до 12-й нед. Затем, начиная с этого срока и до гибели животных, так же как и у самцов, в ткани опухоли отмечалась унификация уровня половых гормонов.

Известно, что в организме млекопитающих уровень половых гормонов контролируется аденогипофизом, продуцирующим гонадотропины ЛГ и ФСГ, а также пролактин, мишенями действия которых являются различные компоненты гонад. Мы не рассматриваем в данном исследовании участие стероидных гормонов в репродуктивной деятельности организма, а пытаемся определить их роль в процессе роста и развития злокачественной опухоли. При этом логично предположить, что уровень половых гормонов в тканях организма также находится под контролем гипоталамо-гипофизарной системы. Представляется интересным изучение не только уровня стероидов в органе, на территории которого развивается неоплазма, но и содержания гонадотропинов в ткани гипофиза.

В ткани гипофиза самцов и самок крыс в динамике развития перевивной опухоли обнаружены принципиальные различия в уровне содержания гонадотропных гормонов (табл. 2). Так, в 1-ю нед после перевивки уровень пролак-

тина увеличивался в гипофизе самцов в 2 раза, тогда как в соответствующей ткани самок в этот срок уровень гормона, напротив, снижался в 1,8 раза. Разнонаправленные изменения в содержании ЛГ и ФСГ обнаружены в ткани гипофиза самцов в 1-ю нед после перевивки: уровень ЛГ повышался в 1,7 раза, а ФСГ, напротив, снижался в 2,7 раза. В этот же срок исследования в гипофизе самок не найдено достоверного изменения уровней ЛГ и ФСГ относительно фоновых показателей.

Через 5 нед после перевивки в легкое опухоли в гипофизе самцов отмечено резкое падение (в 3,2 раза) уровня пролактина относительно предыдущего срока исследования. Динамика изменения уровня ЛГ и ФСГ оставалась прежней: содержание ЛГ возрастало в 1,4 раза относительно 1-й нед, а ФСГ снизилось в 2,2 раза. Естественно, отмечено резкое нарушение соотношения ФСГ/ЛГ, которое уменьшилось почти в 14 раз относительно этого показателя у интактных животных. В гипофизе самок через 5 нед после перевивки в легкое опухоли уровень пролактина повысился до фоновых величин. Найдено увеличение уровня ЛГ и ФСГ в 1,7 раза и 2 раза соответственно без принципиального изменения их соотношения относительно показателя интактных самок.

Известно, что в регуляции гонадотропной функции гипофиза серьезная роль принадлежит взаимодействию в едином нейроэндокринном механизме половых гормонов и нейромедиаторов [1]. Очевидно, что выявленные изменения гонадотропной функции гипофиза крыс с

Таблица 2

Содержание гормонов в ткани гипофиза у самцов и самок крыс в норме и в динамике развития перевивки С-45

Объект исследования	Сроки исследования	ПРЛ, %	ЛГ, %	ФСГ, %
Самцы	Фон	100	100	100
	1-я нед после перевивки	206,4 ± 18,1*	166,7 ± 10,1*	37,3 ± 1,7*
	5-я нед после перевивки	63,6 ± 7,78**	233,3 ± 17,5* **	16,8 ± 1,2* **
Самки	Фон	100	100	100
	1-я нед после перевивки	56,5 ± 4,7*	107,8 ± 3,7	98,2 ± 5,6
	5-я нед после перевивки	105,1 ± 6,5**	168,4 ± 11,2* **	202,1 ± 19,2* **

Примечание: * – различия статистически значимы по отношению к фоновым значениям ($p < 0,01$); ** – различия статистически значимы по отношению к показателям предыдущего исследования ($p < 0,01$).

перевитой в легкое злокачественной опухолью можно будет в дальнейшем объяснить именно с этих позиций. На основании результатов, изложенных в настоящем исследовании, можно думать о важной роли нейроэндокринных механизмов в развитии злокачественной опухоли в легких животных, в зависимости от половой принадлежности организма-опухоленосителя. Однако в этом случае целесообразно говорить не о гормонозависимости опухоли, поскольку C-45 изначально не обладает таким свойством. Скорее всего, гормонозависимым является орган, на территории которого развивается неоплазма. Гормональный статус легкого и его способность к гормональной модуляции с участием центральных механизмов и определяют «клиническое» течение экспериментального злокачественного процесса. Пока трудно объяснить источник стероидных гормонов, определяемых в ткани легкого, – эндокринный или экзокринный. Возможно, что легкое женского организма имеет механизм, защищающий от злокачественной агрессии, основным местным фактором которого, очевидно, является прогестерон, обладающий выраженной антипролиферативной активностью [8]. В мужском организме, судя по полученным результатам, такой механизм отсутствует. Вместе с тем, не причисляя легкое

к органам нейроэндокринной системы, можно отметить выраженную зависимость уровня половых стероидов в этом органе от изменения гонадотропной функции гипофиза.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бабичев В.Н.* Нейрогормональная регуляция овариального цикла. М., 1984. 240 с.
2. *Берштейн Л.М.* Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 320 с.
3. *Берштейн Л.М.* Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004. 340 с.
4. *Берштейн Л.М., Барчук А.С., Гершфельд Э.Д. и др.* Ароматаза и ее ингибиторы при различных онкологических заболеваниях помимо рака молочной железы // Вопросы онкологии. 2007. Т. 53, № 1. С. 7–13.
5. *Гублер Е.В.* Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. М., 1978. 128 с.
6. *Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н.* Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. М., 1990. 200 с.
7. *Петерсон Б.Е., Денисов Л.Е., Таболиновский Н.Г.* Рак легкого у женщин // Клиническая медицина. 1977. № 12. С. 69–72.
8. *Федосов А.В., Семейкин А.В.* Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей // Вопросы онкологии. 2001. Т. 49, № 1. С. 9–20.
9. *Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М., 2009. 241 с.
10. *Henderson B.E., Feigelson H.S.* Hormonal carcinogenesis // Carcinogenesis. 2000. Vol. 21. P. 427–433.
11. *Swartz A.G., Prysak G.M., Murphy Y. et al.* Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex // Clin. Cancer Res. 2005. Vol. 11. P. 7280–7287.
12. *Taioli E., Wynder E.L.* Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women // J. Natl. Cancer Inst. 1994. Vol. 86. P. 869–870.

Поступила 9.02.09