

© ФРАНЦИЯНЦ Е.М., КОМАРОВА Е.Ф., НЕПОМНЯЩАЯ Е.М., ГАНИЕВА Э.М., ВЕРЕСКУНОВА М.И.

УДК: 612.018:612.1:611.69-006.6:616-053

## ПОКАЗАТЕЛИ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Франциянц, Е.Ф. Комарова, Е.М. Непомнящая, Э.М. Ганиева,  
М.И. Верескунова

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, директор –  
акад. РАН и РАМН Ю.С. Сидоренко, Ростов-на-Дону.

***Резюме.** В работе показано, что у больных раком молочной железы в менопаузе происходит снижение тиреоидных гормонов, в то время как регуляция активности щитовидной железы гипофизом полностью сохраняется. Выявленное увеличение уровня кортизола у этих больных, вероятно может свидетельствовать о стрессорных факторах, формировавших гормональный метаболизм.*

***Ключевые слова:** гормоны, щитовидная железа, надпочечники, рак молочной железы, менопаузальный период.*

Франциянц Елена Михайловна – д.б.н., проф. руководитель гормональной лаборатории ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий»; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru).

Комарова Екатерина Федоровна – к.б.н., и.о.старшего научного сотрудника биохимической лаборатории ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий»; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru).

Непомнящая Евгения Марковна – руководитель патолого-анатомического отделения ФГУ «РНИОИ Росмедтехнологий», д.м.н., проф.; e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru).

Тиреоидные гормоны и кортизол являются основными регуляторами всех без исключения видов обмена веществ – углеводного, белкового, липидного, минерального. Эта функция обусловлена влиянием гормонов на активность основных ферментов, осуществляющих метаболические превращения всех поступающих в организм соединений [12]. Гормоны щитовидной железы определяют интенсивность энергетического обмена и обеспечение тканей кислородом, регулируют кроветворение, обладают антиоксидантными свойствами [7, 4, 13]. Следствием подобного многообразия процессов с участием гормонов щитовидной железы является изменение широкого спектра физиологических событий при нарушениях тиреоидного гомеостаза любого генеза, в том числе и происходящих под влиянием развивающейся опухоли.

Не менее значимыми в аспекте исследуемой нами патологии представляются обнаруженные у гормонов щитовидной железы свойства влиять на клеточную пролиферацию, дифференцировку и апоптоз, что позволяет рассматривать их в качестве возможных участников опухолевого процесса. Так, у тироксина выявлена высокая антипролиферативная и апоптозная активность в отношении некоторых опухолевых клеток, в том числе и в отношении клеток рака молочной железы [1, 2, 9]. Помимо этого, данные гормоны участвуют в реакциях синтеза половых стероидов в ткани молочной железы, что может играть важную роль в процессах генеза и роста злокачественных новообразований молочной железы.

Кортизол является основным в количественном отношении глюкокортикоидным гормоном надпочечников и оказывает влияние почти на все ткани организма, выступая в качестве многоцелевого клеточного, тканевого и органного биорегулятора [12]. Как и тиреоидные гормоны кортизол контролирует скорость клеточной пролиферации и апоптоза [15]. В эксперименте выявлена антипролиферативная активность кортизола в отношении клеток рака молочной железы [3, 14]. Целью настоящего исследования явилось изучение тиреоидного статуса и уровня кортизола в

крови больных раком молочной железы, находящихся в менопаузальном периоде.

### **Материалы и методы**

Группу исследования составили 46 больных раком молочной железы. В крови больных определяли содержание гормонов щитовидной железы – свободные и общие формы  $T_3$ ,  $T_4$  и гормона надпочечников кортизола. Все исследования проводили радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы «Иммунотех» (Чехия).

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Оценку соответствия законов распределения исследуемых случайных величин закону нормального распределения осуществляли путем расчета основных числовых характеристик выборки и сопоставления значений среднего арифметического и медианы, а также оценки асимметрии и эксцесса. Распределение считали близким к нормальному в том случае, если среднее арифметическое выборки было близко по своему значению к медиане, а абсолютные значения эксцесса и асимметрии по модулю не превышали 2. Статистические гипотезы считали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ . Оценку значимости различий средних значений показателя осуществляли с использованием t-критерия Стьюдента.

Возрастной состав группы больных раком молочной железы представлен в табл. 1. Из данных, приведенных в табл.1 видно, что наибольший процент больных раком молочной железы составляют женщины в возрасте 56-65 лет (84,8%), что согласуется с данными литературы [11].

Распределение больных раком молочной железы по стадиям заболевания, представленное в табл. 2, произведено в соответствии с клинической классификацией TNM, рекомендованной Международным противораковым союзом, согласно которой: Т – первичная опухоль, N – регионарные лимфатические узлы, M – отдаленные метастазы.

У большинства пациенток морфологическая структура опухоли представлена инфильтрирующим протоковым раком (табл. 3).

В момент обращения в стационар все больные находились в менопаузальном периоде. Характеристика больных по длительности менопаузы приведена в табл. 4. Представленные в табл. 4 данные свидетельствуют, что большинство больных находились в менопаузе свыше 5 лет.

Необходимо отметить, что все пациентки имели общесоматическую патологию (табл. 5). Наблюдалось преобладание патологии сердечно-сосудистой системы и хронического холецисто-панкреатита. Среди заболеваний сердечно-сосудистой системы наиболее часто встречались ишемическая болезнь сердца (ИБС) различной степени выраженности и артериальная гипертензия. Больные получали адекватную кардиотропную терапию, назначенную терапевтами. Следует отметить, что мы сознательно не включали в настоящее исследование женщин, имеющих диагностированную патологию щитовидной железы, хотя доля таких больных в Республике Ингушетия достаточно высока. Нас же интересовала скрытая патология указанного органа.

В 76,1% случаев (35 больных) имело место сочетание 2-3 общесоматических заболеваний. В эту группу вошли женщины, которые не имели сопутствующей гинекологической патологии.

Контрольную группу составили 21 условно здоровая женщина аналогичного возрастного периода.

### **Результаты и обсуждение**

В ходе проведения исследования установлено, что функциональная активность щитовидной железы, оцениваемая по содержанию в крови общего  $T_4$ , у 33 (71,7%) больных раком молочной железы не отличалась от показателей контрольной группы (табл. 6). Однако в ряде случаев (27,27%) концентрация общего  $T_4$  существенно (в 1,6 раза) и статистически достоверно превышала контрольный показатель. На этом фоне уровень свободной формы  $T_4$  был достоверно снижен у всех больных раком молочной железы в среднем на 24,6%. Это приводило к нарушению физиологического равновесия между связанной с белком и свободной формами  $T_4$ . Так, коэффициент соотношения

$T_4$ общ./ $T_4$ своб. у 33 больных раком молочной железы был повышен до 10,2 по сравнению с 7,4 в контрольной группе, а у 13 больных данный коэффициент составил 15,6.

Выявленное у больных раком молочной железы снижение концентрации свободной формы гормона при нормальном или повышенном уровне общего  $T_4$  может быть обусловлено, прежде всего, снижением белоксинтезирующей функции печени, в которой осуществляется образование аполипопротеина. Возможно также, что развитие злокачественного процесса сопровождалось определенными структурными изменениями белковой молекулы, влияющими на сродство  $T_4$ . Такое предположение представляется нам правомочным, учитывая распространенность среди исследуемого контингента больных раком молочной железы заболеваний органов гепатобилиарной зоны и, в частности, печени.

Содержание общего  $T_3$  в крови у больных раком молочной железы сохранялось на уровне контрольного значения, при этом концентрация свободного  $T_3$ , оказалась ниже на 34,2% показателя контрольной группы.

Известно, что циркулирующий в крови  $T_3$  имеет в основном (до 80%) экстратиреоидное происхождение – он образуется во многих периферических органах в процессе монодейодирования  $T_4$  с участием фермента дейодиназы. Полученные в нашем исследовании результаты свидетельствуют о том, что развитие рака молочной железы затрагивало процессы тканевого метаболизма  $T_4$ , приводящие к образованию и поступлению в кровь его монодейодированного производного, то есть тироксина.

Уровень ТТГ в крови всех больных раком молочной железы колебался в пределах, характерных для параметров контрольной группы.

Исследование содержания кортизола в крови у больных раком молочной железы выявило в 91,3% случаев повышение его концентрации. При этом уровень кортизола в крови у этой группы обследованных в 1,4 раза превышал контрольные значения. И только у 3 больных содержание кортизола не выходило за границы контрольных значений (табл.6).

Развивающийся злокачественный процесс, согласно современным представлениям, является для организма-опухоленосителя хроническим стресс-фактором, в сферу модифицирующего влияния которого вовлекаются различные органы и системы, в том числе и непосредственно участвующие в реакции организма на стресс [8]. Это сопровождается стимуляцией активности коры надпочечников и повышением в крови содержания кортизола. Однако подобная стимуляция кортизолообразующей функции при онкопатологии проявляется не во всех случаях. Характер реакции надпочечников на воздействие опухолевого роста зависит от ряда причин, к числу которых относятся локализация процесса, стадия заболевания, особенности организма и др. [10]. Длительность и тяжесть процесса могут привести к истощению синтетических возможностей надпочечников и падению уровня кортизола в крови [10].

Таким образом, обобщая результаты исследования тиреоидного статуса и показателей концентрации кортизола в крови у больных раком молочной железы, можно заключить, что важным звеном тиреоидного гомеостаза, в период менопаузы явилось снижение в крови концентрации свободных форм тиреоидных гормонов, в то время как регуляция активности щитовидной железы гипофизом полноценно сохранялась. Повышение у части больных уровня общего тироксина, вероятно, обусловлено нарушениями синтеза в печени связывающего белка или изменением его конформационных свойств.

Некоторые авторы считают гипотиреоз одним из ведущих факторов риска развития рака молочной железы [5, 6]. Оказалось, что при снижении уровня тиреоидных гормонов интенсифицируется превращение эстрадиоловых фракций эстрогенов в эстриол. Отмечено также влияние гипотиреоза на возникновение стимуляции роста эпителиальных клеток молочных желез, развитие дисплазии и неоплазии.

Выявленное нами у больных раком молочной железы повышение продукции кортизола, возможно, свидетельствует о существенном вкладе стрессорных факторов в формирование характера гормонального метаболизма.

# BLOOD INDICATORS OF HORMONE STATUS IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

E.M. Frantziyantz, E.F. Komarova, E.M. Nepomnyashaya, E.M. Ganieva,  
M.I. Vereskunova

Federal State Institution "Rostov Cancer Research Institute of Russian  
Medical Technologies

**Abstract.** We revealed decrease of thyroid hormones and stable regulation of the thyroid gland activity by pituitary gland during menopause period in patients with breast cancer. Increased level of cortisol was detected in these patients, which possible could tell about stress factors that formed metabolism.

**Key words:** hormones, thyroid gland, adrenal gland, breast cancer, menopause period.

## Литература

1. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Биологические эффекты тироксина в экспериментальном канцерогенезе // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 5, № 1. – С. 46-49.
2. Абдувалиев А.А., Гильдиева М.С., Саатов Т.С. Тироксиновая регуляция пролиферации эстроген- и прогестеронотрицательных клеток рака молочной железы // Рос. онкол. журн. – 2006. – № 2. – С. 15-18.
3. Алимходжаева А.А., Икрамова С.Х., Гильдиева М.С. и др. Антипролиферативные эффекты гидрокортизона в отношении клеток рака молочной железы в эксперименте *in vitro* // Сб. докладов Академии Наук Рес. Узбекистан. – 2004. – № 2. – С. 76-79.
4. Аметов А.С., Белоножкина Е.С., Павлюченко И.И. и др. Про- и антиоксидантная система у больных гипотиреозом и ее изменения под влиянием препаратов липоевой кислоты // Пробл. эндокринологии. – 2007. – Т. 53, №2 . – С. 49-54.

5. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. – СПб.: Наука, 2000. – 200 с.
6. Гарин А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли. – Тверь: ООО Изд-во «Триада», 2005. – 240 с.
7. Данилова Л.И. Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология. – Минск, 2005. – 198 с.
8. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. – М., 1983. – 408 с.
9. Каледин В.И., Ильницкая С.И., Бачинская Н.В. и др. Влияние фенобарбитала и тироксина на канцерогенез, индуцируемый у мышей нитрозозэтилмочевинной и диэтилнитрозалином // Рос. физиол. журн. – 2005. – Т. 91, №12. – С. 1481-1491.
10. Сидоренко Ю.С., Козлова М.Б., Айрапетов К.Г. и др. Влияние метастатической болезни мозга на состояние тиреоидной и глюкокортикоидной функции у онкологических больных // Вестн. южного научного центра. – 2007. – С. 67-73.
11. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году. – М., 2009. – 191 с.
12. Физиология эндокринной системы / Под ред. Д. Гриннер, С. Охеды – М., 2008. – 496 с.
13. Шилов Ю.И., Годовалов А.П. Иммуномодулирующее действие адренергических соединений в условиях экспериментального тиреотоксикоза // Рос. иммунол. журн. – 2008. – Т. 2(11), №2-3. – С. 153-155.
14. Moran T., Gray S., Mikosz C. A. et al. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells // Cancer Res. – 2000. – Vol. 60, № 4. – P. 867-872.
15. Xu Ming-Juan, Fang Geno-En, Zin Yu-Sian et al. Effect of glucocorticoid on proliferation, differentiation, and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line 3AO // Acta Pharmacol. Sci. – 2002. – Vol. 23, № 9. – P. 818-823.

