

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В ТКАНИ И КРОВИ ЖЕНЩИН, БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Ю.С. Сидоренко, Е.М. Франциянц, Н.В. Громченко, Т.И. Моисеенко,
Г.А. Неродо, В.А. Бандовкина

ФГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Федерального агентства по высокотехнологической медицинской помощи»

Радиоиммунным методом у 41 женщины репродуктивного возраста в крови и ткани опухоли яичников проводили исследование гонадотропных и стероидных гормонов во вторую фазу менструального цикла. Полученные данные свидетельствовали об относительной гиперэстрогенизации и прогестерондефицитном состоянии организма. Кроме того, выявлено нарушение центральной регуляции выработки половых гормонов, заключающееся в утрате коррелятивных связей, существующих при нормальных физиологических процессах между кровью и органами, отвечающими за синтез стероидных гормонов.

Ключевые слова: рак яичников, гормональный статус.

LEVEL OF SEX HORMONES IN TISSUE AND BLOOD OF PATIENTS WITH OVARIAN CANCER

Yu.S. Sidorenko, E.M. Frantsiyants, N.V. Gromchenko, T.I. Moiseenko, G.A. Nerodo, V.A. Bandovkina

Rostov Research Institute of Oncology of Federal Agency for High-Technologic Medical Care, Rostov-on-Don

The levels of gonadotropic and steroid hormones were determined in blood and ovarian tumor tissue of 41 reproductive-aged patients in phase II menstrual cycle. The data obtained showed relative hyperestrogenization and progesteron deficiency. Moreover, central regulation disturbance of hormone production was detected.

Key words: ovarian cancer, hormonal status.

Исследования, посвященные определению уровня половых гормонов в крови пациенток со злокачественными опухолями репродуктивной системы, в т.ч. при поражении яичников, нередки, как правило, их проводят у женщин в менопаузальном возрасте и с распространенным злокачественным процессом [5, 7]. Рак яичников (РЯ) большей частью характеризуется отсутствием клинических симптомов до поздних стадий процесса, в результате среди первично выявленных больных преобладают женщины с III–IV стадиями заболевания [1].

Не всегда определение концентрации гормонов в крови отражает истинную картину гормонального гомеостаза. Связано это как с циркадианностью синтеза и экскреции гормонов, которая нередко у онкологических больных нарушена, так и с большой ролью локального синтеза биологически активных веществ опухолевой и окружающей ее тканью. Известно, что сами опухоли способны эктопически секретировать практически любые биологически активные вещества как пептидной, так и стероидной природы, которые вырабатываются нормальными эндокринными клетками [9]. Со-

держание половых гормонов непосредственно в малигнизированной ткани исследуется крайне редко. Однако определение уровня эстрадиола в малигнизированном и нормальном эндометрии, показало увеличение этого гормона именно в опухолевой ткани у женщин вне зависимости от репродуктивной функции [2].

Учитывая все вышеизложенное, представляет интерес исследовать содержание и соотношение половых гормонов в крови и ткани удаленных яичников женщин репродуктивного возраста, больных РЯ.

Материал и методы

Была обследована 41 женщина репродуктивного возраста. Основная группа состояла из 12 пациенток, которым была произведена операция в объеме резекции яичника по поводу предполагаемой кисты и при гистологическом исследовании послеоперационного материала получено заключение о злокачественной опухоли яичников. Фактически этим больным было выполнено неадекватное хирургическое лечение при раке яичника. Группа состояла из молодых женщин: средний возраст $34,7 \pm$

2,3 года, с сохраненной менструальной функцией, находящихся во второй фазе менструального цикла. Впоследствии опухолевый и контралатеральный, гистологически не измененный яичник удалялся в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте, в итоге стадия заболевания оценена как первая ($T_{1-2}N_0M_0$), гистологические варианты опухолей – цистаденокарциномы низкой и средней степени дифференцировки.

В качестве условно здоровой ткани яичников исследовались визуально не измененные яичники, удаленные при операции по поводу миомы матки у 11 женщин соответствующего репродуктивного возраста. В группу сравнения также были включены 18 пациенток, прооперированных по поводу двустороннего рака яичников ($T_{3-4}N_{1-2}M_0$) в возрасте $48 \pm 2,15$ года с сохраненной менструальной функцией.

В качестве контроля уровень половых гормонов в крови определяли у 14 здоровых женщин репродуктивного возраста во 2-ю фазу менструального цикла. Концентрацию гормонов в крови и ткани определяли радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия). Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В основной группе (табл. 1), у женщин с односторонним поражением яичников, после неадекватной хирургической операции уровень эстрадиола в крови оказался сниженным в 2,8 раза по сравнению с нормой и в 4,5 раза по сравнению с группой сравнения – больные с распространенным раком яичников, у которых содержание эстрадиола было повышено в 1,6 раза по сравнению с показателями у здоровых женщин. Уровень прогестерона в крови женщин из основной группы, несмотря на то, что опухолью был поражен один яичник, оказался самым низким – в 40 раз меньше, чем в норме, и в 5,4 раза, по сравнению с показателями при двустороннем РЯ. Группа сравнения характеризовалась сниженным содержанием гормона в 7,4 раза по отношению к норме.

Принято считать, что развитие злокачественных опухолей репродуктивной системы проходит на фоне гиперэстрогенизации организма [4, 7]. При распространенном РЯ уровень эстрогенов в крови действительно был повышен. Однако создается впечатление, что у женщин из основной группы вследствие низкого содержания эстрадиола в крови гиперэстрогенизация не наблюдается. Между тем коэффициент соотношения эстрадиола к прогестерону (E_2/P_4) оказался повышен как в группе больных с распространенным, так и с односторонним раком

Таблица 1

Содержание половых гормонов в крови женщин, больных раком яичников

Показатель	Здоровые женщины (n=14)	Распространенный РЯ (группа сравнения) (n=18)	Односторонний РЯ (основная группа) (n=12)
E_2 (Pmol/l)	$410 \pm 38,9$	$660 \pm 6,5^{1,2}$	$145,7 \pm 32,44^{1,2}$
Пролактин (MEU/ml)	$293,4 \pm 26,86$	$363 \pm 25,2$	$364,3 \pm 33,4$
Тестостерон (нмоль/л)	$0,75 \pm 0,13$	$1,07 \pm 0,12$	$1,49 \pm 0,14^{1,2}$
Прогестерон (нмоль/л)	$36,86 \pm 2,37$	$4,98 \pm 0,45^{1,2}$	$0,92 \pm 0,10^{1,2}$
ФСГ (МЕ/л)	$4,25 \pm 0,54$	$2,02 \pm 0,18^{1,2}$	$5,36 \pm 0,69^2$
ЛГ (МЕ/л)	$4,91 \pm 0,48$	$2,8 \pm 0,18^{1,2}$	$4,74 \pm 0,45^2$
E_2/P_4	$11,12 \pm 2,24$	$132,5 \pm 11,7^1$	$158,4 \pm 12,1^1$
E_2 /прогестерон + тестостерон	$10,9 \pm 1,01$	$109,1 \pm 9,7^{1,2}$	$60,17 \pm 4,78^{1,2}$

Примечание: 1 – отличие от нормы статистически значимо ($p < 0,05-0,001$); 2 – различия между основной и контрольной группами при раке яичников статистически значимы ($p < 0,05-0,001$).

яичников в 14 раз по отношению к норме. Уровень тестостерона в крови женщин из основной группы оказался повышенным почти в 2 раза по отношению к норме и в 1,4 раза по сравнению с распространенным процессом. Несмотря на это, коэффициент соотношения эстрадиола к сумме тестостерона и прогестерона у больных раком яичника в основной группе был выше нормы в 5,5 раза, а при распространенном раке – в 10 раз. В крови обследованных женщин со злокачественными опухолями яичников мы не отметили изменение уровня пролактина. Содержание гонадотропных гормонов оказалось измененным только у больных распространенным РЯ: ФСГ был ниже в 2,1 раза, ЛГ – в 1,75 раза по сравнению с нормальными величинами. Однако коэффициент их соотношения оставался в пределах нормы.

Все структуры яичников: фолликулы, желтые и атрезивные тела, кровеносные сосуды и соединительнотканые тяжи – являются источниками гормонов [8]. При сравнении содержания стероидных гормонов в венозной крови и крови, оттекающей от яичника у молодых женщин, более высокий уровень половых гормонов обнаружили в крови из яичниковой вены. При этом наблюдали различия в концентрации стероидов в крови, взятой из вен разных яичников, во вторую половину фолликулиновой и лютеиновую

фазы уровень половых гормонов был выше в крови, взятой из вены яичника, содержащего доминирующий фолликул или желтое тело [6]. Эти факты позволили авторам сделать вывод о том, что доминирующий предовуляторный фолликул и желтое тело секретируют эстрогены, андрогены и прогестины в гораздо большем количестве, нежели в контралатеральном яичнике.

Результаты наших исследований показали (табл. 2), что ткани двух условно интактных яичников, полученных от женщин, прооперированных по поводу миомы матки, содержали разное количество половых гормонов. Что соответствовало тому, какой яичник являлся доминантным (овуляторным). Во вторую фазу цикла были отмечены различия по уровню эстрадиола, прогестерона и тестостерона: в «овуляторном» яичнике концентрация оказалась выше в 6,8; 5,2 и 5,2 раза соответственно. Различий в уровне тканевого пролактина, а также коэффициента соотношения эстрадиола к прогестерону в лютеиновую фазу цикла мы не обнаружили. Ткань опухоли яичников при распространенном злокачественном процессе характеризовалась низким уровнем прогестерона: в 35 раз по отношению к ткани доминантного интактного яичника и в 6,9 раза по отношению к ткани не овуляторного. Несмотря на то, что содержание прогестерона в ткани яичников женщин основной группы

Таблица 2

Содержание половых гормонов в ткани яичников

Показатель	Доминантный интактный яичник (n=11)	Не овуляторный интактный яичник (n=11)	Распространенный РЯ (n=18)	Основная группа, опухолевый яичник (n=12)	Основная группа, непораженный яичник (n=12)
Прогестерон (нг/мг белка)	6,8 ± 1,06	1,31 ± 0,25	0,19 ± 0,04 ^{1,2,3}	0,57 ± 0,03 ^{1,2,3}	1,74 ± 0,14 ¹
Тестостерон (нг/мг белка)	1,92 ± ,18	0,37 ± 0,05	0,96 ± 0,31 ^{1,2}	0,75 ± 0,04 ^{1,2}	0,41 ± 0,3
Эстрадиол (р/мг белка)	259 ± 27,3	37,9 ± 10,4	38,65 ± 6,23 ^{1,3}	121,5 ± 9,8 ^{1,2,3}	66,8 ± 4,9 ^{1,2}
Пролактин (нг/мг белка)	1,33 ± 0,15	1,33 ± 0,15	1,14 ± 0,11	1,62 ± 0,12	1,68 ± 0,15
Э ₂ /Р ₄	38,1 ± 3,6	28,93 ± 2,7	203,4 ± 16,4 ^{1,2}	213,2 ± 19,1 ^{1,2}	38,4 ± 3,5

Примечание: 1 – отличие от неизмененного доминантного яичника (p<0,05–0,001); 2 – отличие от неизмененного недоминантного яичника (p<0,05–0,001); 3 – различия между основной и контрольной группами при раке яичников (p<0,05–0,001).

было выше, чем соответствующие показатели в группе сравнения, в 3 раза, отмечена прогестинная недостаточность по сравнению с тканью интактного яичника. Следует отметить, что уровень этого гормона в ткани опухоли оказался ниже, чем в контралатеральном (не пораженном опухолью) в 3 раза. Контралатеральный, не пораженный опухолью, яичник по содержанию прогестерона соответствовал не овуляторному интактному яичнику.

В основной группе больных пораженный опухолью и неизмененный яичники продуцировали разное количество тканевого эстрогена: патологический в 2 раза больше, чем контралатеральный. Однако оба они по содержанию эстрогенов занимали некоторое промежуточное положение, не соответствуя ни доминантному, ни пассивному интактным яичникам, уровень гормонов в них был ниже, чем в доминантном, в 2,1 и 3,9 раза и выше, чем в не овуляторном, в 3,2 и 1,7 раза соответственно. Концентрация эстрадиола при распространенном РЯ в опухолевой ткани двух гонад соответствовала уровню не овуляторного яичника и была в 6,7 раза ниже, чем в доминантном.

Промежуточное положение занимала опуховая ткань яичников и по продукции тестостерона. В основной группе уровень тестостерона в непораженном яичнике соответствовал пассивному яичнику, а в опухоли этот показатель также занимал промежуточное положение, он был в 2,6 раза ниже, чем в доминантном, и в 2 раза выше, чем в пассивном. При распространенном раке яичников содержание тестостерона в опухолевой ткани двух гонад было ниже в 2 раза, чем в доминантном, и выше в 2,6 раза, чем в пассивном яичнике. Коэффициент соотношения эстрадиола к прогестерону отражал гиперэстрогенизацию опухолевой ткани при распространенном и локальном раке яичников, его величина была в 5,3 и 5,6 соответственно выше, чем в ткани интактных. В непораженном контралатеральном органе соотношение эстрадиола к прогестерону соответствовало нормальным величинам.

Анализируя полученные результаты, необходимо отметить, что у обследованных больных как с распространенным раком яичников, так и с начальными стадиями заболевания после

нерадикального хирургического вмешательства менструальная функция была сохранена. Тем не менее, судя по уровню синтезируемых тканевых половых гормонов, ни один яичник не выполнял свою физиологическую функцию. Известно, что эстрогены в значительной части случаев необходимы для поддержания роста опухоли. Их локальный синтез в опухолевой ткани снижает зависимость опухоли от гормонального окружения, формируя один из механизмов поддержания автономности опухоли. Данные литературы подтверждают, что содержание эстрогенов в ткани злокачественной опухоли зачастую не снижается в менопаузе, несмотря на значительное падение их концентрации в крови [12].

Несмотря на самостоятельное, по мнению ряда исследователей, значение повышения гонадных андрогенов, в первую очередь тестостерона, как факторов онкологического риска, не следует сбрасывать со счетов важность совместного воздействия на ткань-мишень андрогенов и эстрогенов. Данные такого рода представлены, в частности, в отношении возможного механизма развития РМЖ и РЯ. Существенно, что только сочетанное воздействие тестостерона с эстрадиолом, а не изолированное его использование индуцировало активацию ПОЛ и повреждение ДНК в органах репродуктивной системы в эксперименте у крыс [3].

Таким образом, результаты проведенного исследования позволяют заключить, что у женщин репродуктивного возраста со злокачественными опухолями яичника наблюдается дисбаланс в соотношении уровня половых гормонов. Несмотря на то, что злокачественный процесс в яичниках может развиваться на фоне снижения секреции половых стероидов (эстрогенов и прогестинов), коэффициент соотношения эстрогенов к прогестинам выявляет относительную, но не абсолютную гиперэстрогенизацию. При распространенном РЯ уровень эстрадиола в крови оказался повышен по сравнению со здоровыми женщинами. Однако содержание этого гормона в ткани соответствовало уровню не овуляторной гонады. В связи с этим можно предположить, что при распространенном процессе увеличение эстрадиола в крови связано с усилением внегонадного синтеза гормона.

Иная ситуация характеризовала опухолевый

процесс в основной группе при одностороннем раке яичников. На фоне сниженного содержания эстрадиола в крови уровень тканевого эстрадиола был выше, чем в опухолевой ткани в контрольной группе, а по сравнению с интактными яичниками занимал промежуточное место, не соответствуя ни доминантному, ни пассивному яичнику. Возможно, что у этих больных в связи с ранней стадией процесса еще не происходит усиленный внегонадный синтез эстрогенов, однако гиперэстрогенизация организма сполна обеспечивается синтетической активностью как малигнизированным, так и еще не затронутым опухолевым процессом яичниками. Такое предположение можно объяснить с позиции того, что эстрогены относятся к числу важнейших стимуляторов роста репродуктивных и нерепродуктивных тканей [4, 10]. Эти стероиды по-прежнему оправданно сохраняют ведущую позицию среди факторов, индуцирующих или модифицирующих процесс гормонального канцерогенеза [11].

Учитывая соотношение половых гормонов в крови и в ткани у больных раком яичников, можно говорить о нарушении центральной регуляции выработки половых гормонов, заключающемся в том, что между кровью и органом, продуцирующим стероиды, утрачиваются коррелятивные связи, существующие при нормальных физиологических процессах. Вероятно, имеет место разная регуляция циркулирующего

и внутритканевого пула эстрогенов, очевидно, различна и их роль в поддержании опухолевого процесса в ткани яичника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова С.А., Сергеева Н.С., Маршуткина Н.В. и др. Опухольассоциированный антиген СА 125 в динамике у больных раком яичников при разных схемах лечения // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 95–98.
2. Берштейн Л.М., Чернобровкина А.Е., Гамаюнова В.Б., Васильев Д.А. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки // Вопросы онкологии. 2003. Т. 49, № 1. С. 55–59.
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. Олейникова Т.Ю. Некоторые аспекты опухолевой трансформации яичников, сохраненных после удаления матки. Ростов н/Д, 2006. 25 с.
6. Росс Г.Т., Шрейнбер Д.Р. Репродуктивная эндокринология. М.: Медицина, 1998. С. 160–193.
7. Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.А., Тютюнова А.М. Состояние гормонального баланса у больных злокачественными опухолями яичников. Ростов н/Д, 1998. 191 с.
8. Чернышева М.П. Гормоны животных. Введение в физиологическую эндокринологию. СПб., 1995. 292 с.
9. Юдит Л., Вайтунайти С. Репродуктивная эндокринология. Эктопические гормональные синдромы. М.: Медицина, 1998. Т. 2. С. 208–225.
10. Bulun S.E., Lin Z., Imir G. et al. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment // Pharmacol. Rev. 2005. Vol. 57. P. 359–383.
11. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis // Carcinogenesis. 2000. Vol. 21. P. 427–433.
12. Thijssen J.H., Blankenstein M.A., Donker G.H., Daroszewski J. Endogenous steroid hormones and local aromatase activity in the breast // J. Steroid. Biochem. Molec. Biol. 1991. Vol. 39. P. 799–804.

Поступила 16.07.07