

УДК 612.018:611.661-006.6:616-053

СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗ-АДРЕНОКОРТИКАЛЬНОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

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

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

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

У 120 больных раком тела матки репродуктивного периода (I группа – 30 больных до 35 лет, II группа – 90 больных 38–45 лет) изучено до начала лечения состояние адренокортикального статуса. Выявлены различия в характере и степени выраженности обнаруженных отклонений от нормы в уровне параметров гипофиз-адренокортикальной системы и состоянии метаболизма кортикостероидов в зависимости от принадлежности больных к активному (до 35 лет) или позднему (38–45 лет) репродуктивному периоду.

Ключевые слова: рак тела матки, репродуктивный период, гипофиз, кора адреновых желез, кортизол, метаболиты кортизола.

Adrenocortical status prior to the beginning of medical treatment is studied on 120 reproductive women sick of uterus cancer (group I consists of 30 patients younger than 35 years; group II consists of 90 patients aged 38–45 years). In dependence of belonging to the active (group I) or to the late (group II) reproductive period, distinctions in character and degree of expressiveness of the found out deviations from the normal level of parameters of hypophysis-adrenocortical system and of a metabolic status of corticosteroids were revealed.

Keywords: cancer of uterus, reproductive period, hypophysis, adrenal cortex, cortisol, metabolites of cortisol.

Становление и развитие злокачественных опухолей определяется не только влиянием репродуктивных гормонов, стимулирующих пролиферативные процессы в органах-мишенях или участвующих в реализации генотоксического канцерогенеза, но и адаптационными факторами, определяющими состояние защитно-приспособительных реакций организма [1–5].

Регуляция адаптационных реакций организма и сохранение постоянства его внутренней среды во многом зависит от функционального состояния системы гипоталамус–гипофиз–кора адреновых желез [6–8]. Благодаря воздействию гормонов гипофиз-адренокортикальной системы на белковый, углеводный, жировой, водно-солевой и минеральный обмен, обеспечивается гармоническое протекание в организме химических реакций, составляющих основу всех наиболее важных жизненных процессов [9–11].

Многогранность действия кортикостероидов, продуцируемых корой адреновых желез, и глюкокортикоидов в частности, возможно, определяется их влиянием на адаптивное изменение активности ферментов, в том числе и в результате их синтеза de novo. В стрессовой ситуации такой путь воздействия глюкокортикоидов становится доминирующим [12].

Установлена также связь гипофиз-адренокортикальной системы с иммунологическим аппаратом организма, в основном с его лимфоцитарной системой. Доказано их совместное действие при многих патологических процессах, в том числе при онкологических [13–15].

Глюкокортикоиды также контролируют в различных органах и тканях скорость клеточной пролиферации и апоптоза [16, 17], так как способны изменить чувствительность других гормонов к регулирующим факторам [18, 19].

Широкий спектр участия адренокортикоидных гормонов во внутриклеточных процессах и защитно-приспособительных реакциях организма определяет необходимость изучения гипофиз-адренокортикоидного статуса у онкологических больных при различных локализациях опухоли.

Развитие злокачественного процесса может сопровождаться разнонаправленными изменениями функции гипофиз-адренокортикальной системы, о чем свидетельствуют как экспериментальные, так и клинические исследования [2–4, 20].

Мобилизация жизненных ресурсов, направленных на поддержание резистентности, сопровождается, как

правило, усилением секреции кортизола – основного гормона гипофиз-адренокортикальной системы.

Синтез глюкокортикоидов контролируется сложной системой обратных связей, когда конечный продукт синтеза – кортизол, согласно существующему механизму обратных связей в зависимости от содержания его в крови, подавляет или активирует секрецию кортикотропного гормона (АКТГ) в гипофизе и образование в гипоталамусе кортиколиберина и аргинин-вазопрессина [21, 22]. В качестве дополнительных стимуляторов секреции кортикоидных гормонов определенная роль принадлежит и тканевым стимуляторам его продукции, к которым относится интерлейкин-6. Образуюсь непосредственно в гормонопродуцирующих клетках пучковой зоны коры адреналовых желез, он способен существенно повышать активность стероидогенеза [23]. Описанные закономерности осуществляются в здоровом организме с определенной последовательностью. При патологическом процессе возможны самые различные отклонения в синтезе кортикоидных гормонов и их регуляторов, сбои на различных уровнях данной системы.

Состояние стероидогенеза зависит не только от влияния регулирующих факторов, но и от изменения метаболических ресурсов в самой коре адреналовых желез, которое во многом определяет уровень кортикостероидов.

Уровень продуцируемых гормонов коры адреналовых желез определяется не только локализацией злокачественного процесса, но и коррелирует с возрастом больных, морфологическим строением опухоли, ее гистологической структурой, степенью дифференцировки [24].

Целью работы являлось исследование функционального состояния гипофиз-адренокортикальной системы у больных раком тела матки в зависимости от принадлежности их к активной (до 35 лет) или поздней фазе репродуктивного периода.

Интерес к данному вопросу обусловлен увеличением в последние годы заболеваемости раком тела матки среди молодых женщин [25], неоднородностью анамнестических и клинико-морфологических данных, характеризующих репродуктивную группу больных [26–29], отсутствием гормональных исследований в сопоставлении особенностей гормонального статуса и его возможных нарушений у больных до 35 лет и старше, т.е. в активном и позднем репродуктивном периодах.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 120 больных раком тела матки, которые в зависимости от принадлежности к активной или поздней фазе репродуктивного периода распределены на 2 группы. I группу представляли пациентки до 35 лет (30 чел.). Во II находились 90 больных в возрасте от 38 до 45 лет.

До начала лечения у всех обследуемых изучали концентрацию в крови АКТГ, кортизола (F), экскрецию с суточной мочой кортизола, кортизона (E), тетрагидрокортизола (THF), тетрагидрокортизона (THE), тетрагидро-11-дезоксикортизола (THS), сумму 17-

оксикортикостероидов (17-ОКС), их свободные, не связанные с кислотными остатками, формы. Исследовали также количество экскретируемого с суточной мочой дегидроэпиандростерона (ДЭА) и 11-гидроксिलированных 17-кетостероидов.

Содержание в крови F и кортикотропина определяли радиометрическим методом с помощью тест-наборов. Кортикостероиды, экскретируемые с суточной мочой, изучали при помощи общепринятых биохимических методов: Sielber, Porter в модификации М.А. Креховой (1961); Agames в модификации К.В. Дружининой (1965); Dingemans (1952) в модификации С.П. Зелинского (1962) [25–29].

Результаты и обсуждение

Анализ гипофиз-адренокортикального статуса у двух групп больных: I – до 35 лет (активная фаза) и II – 38–45 лет (поздняя фаза репродуктивного периода) позволил в каждой возрастной группе выявить как общие, так и специфические особенности нарушения функции данной системы (таблица).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных до 35-летнего возраста рак тела матки протекает на фоне менее выраженных отклонений от нормы функции гипофиз-адренокортикального статуса, чем у пациенток 38–45-летнего возрастного периода.

У женщин позднего репродуктивного периода (38–45 лет) рак тела матки развивается на фоне лабораторно выявленного гиперкортицизма. Пациенткам в возрасте до 35 лет нарушение функции гипофиз-адренокортикальной системы в сторону ее усиления несвойственно, но у них также в функциональном состоянии данной системы выявлены определенные, характерные лишь для больных этого возраста отклонения от нормы.

У пациенток I группы отмечена лишь тенденция к повышению содержания в крови F и кортикотропина. Одновременно уровень его экскреции с суточной мочой не отличался от соответствующего показателя контрольной группы здоровых женщин ($p > 0,05$). В пределах колебаний нормы находился и уровень экскретируемого кортизона.

На этом фоне статистически достоверное снижение THF ($p < 0,05$) и THE ($p < 0,05$) свидетельствует о замедлении метаболизма глюкокортикоидных гормонов у больных данной категории. С учетом того, что метаболизм глюкокортикоидов происходит в основном в печени, можно думать о нарушении ее метаболической функции у больных раком тела матки в возрасте активной фазы репродуктивного периода и о недостатке ферментов, инициирующих инактивацию глюкокортикоидных гормонов. Об этом свидетельствует и статистически достоверное ($p < 0,001$) повышение в среднем в 1,7 раза в сравнении с нормой процентного содержания свободных форм 17-ОКС по отношению к их сумме, что может быть обусловлено снижением активности сульфотрансферазы, глюкуронилтрансферазы и недостаточностью конъюгирующей функции печени, где и происходит процесс образования глюкуронидов и сульфатов 17-ОКС.

Особенности гипофиз-адренокортикоидного статуса больных раком тела матки в зависимости от принадлежности их к активному или позднему репродуктивному периоду

Гормональный показатель		Активная фаза		Поздняя фаза	
		Больные	Здоровые	Больные	Здоровые
В крови	АКТГ, г/мл	98,00±9,10 p>0,05	74,00±7,20	115,80±7,00 p<0,05	80,00±6,80
	F, нмоль	387,00±38,00 p>0,05	293,80±31,10	479,70±36,10 p<0,05	371,20±20,30
В моче	17-ОКС (сумма), мкмоль/сут	11,00±0,92 p>0,05	13,20±1,21	18,10±1,60 p>0,05	15,00±1,20
	17-ОКС (свободн.), мкмоль/сут	0,90±0,06 p>0,05	1,06±0,08	1,65±0,12 p<0,001	1,01±0,10
	17-ОКС (свободн.), % 17-ОКС (сумма)	9,56±0,91 p<0,01	5,61±0,48	9,10±0,74 p<0,05	6,70±0,50
	F, мкмоль/сут	0,80±0,08 p>0,10	0,74±0,05	1,13±0,09 p<0,001	0,68±0,05
	E, мкмоль/сут	0,86±0,08 p>0,10	0,82±0,07	1,16±0,10 p<0,01	0,84±0,06
	THF, мкмоль/сут	2,10±0,19 p<0,05	2,80±0,19	3,30±0,31 p>0,05	2,70±0,20
	THE, мкмоль/сут	4,40±0,30 p<0,05	5,66±0,41	5,80±0,50 p>0,10	5,30±0,46
	THS, мкмоль/су.	0,78±0,07 p>0,05	0,62±0,06	1,64±0,15 p<0,001	0,64±0,05
	11-окси-17-кетостероиды (11-ОН-17-КС), мкмоль/сут	2,31±0,12 p>0,10	2,50±0,21	4,38±0,36 p<0,001	2,80±0,20
	ДЭА, мкмоль/сут	2,66±0,19 p<0,001	3,50±0,30	4,20±0,45 p>0,05	3,70±0,36
	F/THF	0,38±0,01 p<0,01	0,25±0,01	0,34±0,02 p<0,01	0,25±0,02
	E/THE	0,19±0,01 p<0,05	0,14±0,01	0,20±0,02 p<0,05	0,15±0,01
	F/11-ОН-17-КС	0,34±0,03 p>0,10	0,30±0,03	0,26±0,03 p>0,10	0,24±0,03 p>0,1
F/ДЭА		0,30±0,02 p<0,01	0,21±0,01	0,26±0,03 p>0,05	0,18±0,02
F/THS		1,00±0,09 p>0,05	1,20±0,11	0,68±0,07 p<0,01	1,05±0,10

Сохранение нормального уровня F и E у больных активной фазы репродуктивного периода в значительной мере происходит за счет диссонанса между пучковой и сетчатой зонами коры адреналовых желез с доминированием активности пучковой зоны над сетчатой. Количество ДЭА – гормона сетчатой зоны – у больных I группы (активная фаза репродуктивного периода) достоверно ниже, чем у здоровых. Возможно, это своего рода защитная реакция организма, благодаря которой происходит обеспечение его глюкокортикоидами, имеющими большое значение для поддержания защитно-приспособительных реакций организма. В данной ситуации, видимо, происходит переключение общих для F и ДЭА сырьевых и энергетических ресурсов на синтез жизненно важного F и поддержания его в пределах нормы.

С другой стороны, снижение ДЭА может непосредственно стимулировать ферментные системы, участвующие в синтезе F, поскольку известно, что ДЭА способен оказывать ингибирующее действие на 11β-гидроксилазу, принимающую участие в процессах синтеза F. Уменьшение продукции ДЭА сопровождается, кроме того, усилением активности пентозофосфатного цикла, являющегося источником восста-

новленной формы НАД ФН-кофактора гидроксилаз для синтеза глюкокортикоидов [30].

Изменения иного характера отмечены в состоянии гипофиз-адренокортикоидного статуса больных раком тела матки позднего репродуктивного периода.

Повышенное содержание кортизола в крови у них (в среднем в 1,3 раза) сопровождается статистически достоверным увеличением его количества в суточной моче (в среднем в 1,7 раза) в сравнении с соответствующим показателем группы здоровых. Одновременно у данной категории больных в 1,4 раза выше нормы уровень экскретируемого кортизола. Более чем в 2,5 раза превышает норму основной предшественник кортизола – 11-дезоксикортизол, определяемый нами в виде его тетрагидросоединения. Известно, что при пониженном уровне F это может свидетельствовать о недостаточной активности 11β-гидроксилазы, но при повышенном – о состоянии напряженности, в котором пребывает гипофиз-адренокортикоидная система у больных позднего репродуктивного периода. Об этом свидетельствует и статистически достоверное повышение содержания в крови АКТГ и параллельное с F усиление экскретируемых метаболитов его в виде 11-гидрокси-17-кетостероидов.

На основании нормального уровня THF и THE можно было бы предположить отсутствие нарушений в метаболизме F на E, но изучение коэффициентов соотношения F и E к их тетрагидроформам свидетельствует о его замедлении, однако, менее выраженном, чем у больных раком тела матки первой группы.

Таким образом, у больных раком тела матки репродуктивного периода имеются значительные нарушения в функциональной активности системы гипоталамуса-адренальных желез.

Характер наблюдаемых нарушений и степень их выраженности существенно отличаются у больных активной фазы репродуктивного периода (I группа) от таковой у пациентов позднего репродуктивного периода (II группа).

У женщин I группы содержание F в среднем в крови и суточной моче находится в пределах нормы, у больных II группы – F крови превышает нормальный уровень в среднем в 1,3 раза, в моче – в 1,7 раза, что сопровождается достоверным повышением концентрации в периферической крови кортикотропина.

В I группе статистически достоверно ($p < 0,05$) снижена продукция тетрагидропроизводных (THF и THE), во II группе количество их соответствует нормальным величинам.

Больным I группы свойственно состояние дисбаланса между пучковой и сетчатой зонами коры адренальных желез с преобладанием функции пучковой зоны. Во II группе из-за неоднородности ее по уровню ДЭА (у 61,5 % больных выше нормы, у 38,5 % – ниже нормы) в среднем имеется лишь тенденция к преобладанию уровня F над ДЭА ($p > 0,05$).

У больных I группы величина экскретируемых с суточной мочой 11-оксигенированных 17-кетостероидов находится в пределах колебаний, наблюдаемых в группе здоровых, во II группе этот показатель в среднем в 1,5 раза превышает норму.

У всех больных независимо от принадлежности их к активной или поздней фазе репродуктивного периода со статистической значимостью ($p < 0,05$) повышен процент свободных 17-ОКС к их сумме, что скорее всего отражает недостаточность конъюгирующей функции печени, вследствие чего снижено образование глюкуронидов и сульфатов кортикостероидных гормонов.

Вышеизложенное определяет интерес приведения сравнительного анализа выявленных особенностей нарушения функции гипоталамуса-адренотропного статуса в сопоставлении с состоянием адаптационных реакций организма у больных РТМ обозначенных возрастных групп и исследование предполагаемых корреляционных взаимоотношений между этими показателями.

Литература

1. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л., 1983. 399 с.
2. Сидоренко Ю.С., Шурыгина Э.А., Тютюнова А.М. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов н/Д, 1996. 164 с.
3. Сидоренко Ю.С., Кучерова Т.И., Орловская Л.А. Эндокринная и медиаторная системы при раке желудка. Ростов н/Д, 2000. 138 с.
4. Сидоренко Ю.С. Эндокринные аспекты рака почки. Ростов н/Д, 2007. 200 с.
5. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000. 170 с.
6. Балицкий К.П., Шмалко Ю.П. Стресс и метастазирование злокачественных опухолей. Киев, 1987. 205 с.
7. Злобина И.А., Лурье С.Б., Данилова О.А. Влияние преднизолона в раннем постнатальном онтогенезе на суточную активность гипоталамо-гипофизарно-адренотропной системы взрослых крыс // Проблемы эндокринологии. 1990. № 6. С. 58–62.
8. Stark E. Regulation of ACTH secretion in stressful conditions. The nature of afferent pathways involved in Stress-induced ACTH secretion // Act. Med. Acad. Sci. Hung. 1992. Vol. 1–2. P. 78–88.
9. Комиссаренко В.П., Минченко А.Т., Тронько Н.Д. Молекулярные механизмы действия стероидных гормонов. Киев, 1986. 191 с.
10. Балаболкин М.И. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., 2008. 205 с.
11. Дедов И.И. Болезни органов эндокринной системы. М., 2000. 565 с.
12. Тепперман Дж., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М., 1989.
13. Тронько Н.Д., Чеботарев В.Ф. Новые перспективы использования гормональных препаратов для регуляции иммуногенеза // Проблемы эндокринологии. 1984. № 6. С. 49–51.
14. Акмаев И.Г. Нейроиммунноэндокринология: факты и гипотезы // Там же. 1997. № 1. С. 3–6.
15. Гриневич Ю.А., Югринова Л.Т. Корреляционные связи эндокринной функции тимуса и других желез внутренней секреции на этапах развития хорионкарциномы матки // Вopr. онкологии. 2001. № 7. С. 209–213.
16. The glucocorticoid receptor mediates a survival signal in human mammary epithelial cells / T. Moran [et al.] // Cancer Res. 2000. Vol. 60, № 4. P. 867–872.
17. Effect of glucocorticoid on proliferation differentiation and glucocorticoid receptor expression in human ovarian carcinoma cell line 3 AO / Xu-Ming-Jung [et al.] // Acta Pharmacol. Sci. 2002. Vol. 23, № 9. P. 819–823.
18. Riccardi C. Glucocorticoid hormone and cell death // Hum. And Exp. Toxicol. 1995. Vol. 14, № 6. P. 524–527.
19. Thacore I.H., Dinan T.G. Lowering cortisol enhances growth hormone response to growth hormone releasing in healthy subjects // J. Physiol. Proc. 1997. № 494. P. 143–147.
20. Ефимов С.В., Ордян Н.Э. Оценка состояния рецепторов кортикостероидных гормонов мозга, стрессированных и адреналэктомированных крыс // Физиол. журн. 1995. № 2. С. 33–39.
21. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998. 282 с.
22. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. М., 2008. 351 с.
23. Интерлейкин-6 в сыворотке крови больных с опухолями надпочечников / Н.Е. Кушлинский [и др.] // Бюл. экперим. биологии и медицины. 2004. № 3. С. 309–311.
24. Калий В.В. Нейроэндокринные аспекты клинического течения рака гортани. Ростов н/Д, 2008. 254 с.
25. Трапезников Н.П., Аксель Е.А. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в России и странах СНГ. М., 2001. 220 с.
26. 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.

27. 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.
28. *Погосян Н.Д., Жордания К.И.* Особенности течения рака тела матки у женщин репродуктивного возраста // Современная онкология. 2002. № 32. С. 92.
29. *Чулкова О.В.* Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Клиника, диагностика, лечение: автореф. дис. д-ра мед. наук. М., 2003. 38 с.
30. *Гончаров Н.П., Кацян Г.В.* Гормональная функция половых и надпочечных желез человека в различные возрастные периоды // Проблемы эндокринологии. 1995. № 2. С. 19–22.

Поступила в редакцию

12 апреля 2011 г.
