

УДК 616.345-006.6:612.018:616-055

ОСОБЕННОСТИ СИСТЕМНОГО СТАТУСА ПОЛОВЫХ И ГОНАДОТРОПНЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ ОДИНОЧНЫМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ

Кит О.И., Козлова М.Б., Франциянц Е.М.

ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: super.gormon@yandex.ru

У 84 больных обоого пола со II-III стадиями одиночного и первично-множественного рака толстой кишки с метакронным и синхронным вариантами опухолевого роста радиоиммунным методом исследовали содержание в крови половых и гонадотропных гормонов. Установлено, что рост кишечных неоплазий был сопряжен со значительными или резко выраженными нарушениями у больных системного гормонального гомеостаза. Обнаруженные сбои имели как одинаковую, так и различную направленность и степень выраженности в зависимости от варианта опухолевого роста и пола пациентов. У всех обследованных заболевание развивалось на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении с разнонаправленными у мужчин и женщин нарушениями уровней в крови тестостерона и гонадотропных гормонов.

Ключевые слова: рак толстой кишки, одиночный, первично-множественный, гормоны половые, гонадотропные, содержание в крови, гендерные различия

PARTICULARITIES OF SYSTEM STATUS OF SEX AND GONADOTROPIC HORMONES IN PATIENTS WITH SOLITARY AND MULTIFOCAL COLON CANCER

Kit O.I., Kozlova M.B., Frantsiyants Y.M.

Federal state budget-funded institution of the Ministry of Health of Russia «Rostov scientific and research institute of oncology», Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

The content of sex and gonadotropic hormones in blood was studied by radioimmunoassay technique in 84 patients of both sexes having stages II-III solitary and multifocal colon cancer with metachronous and synchronous variants of tumor growth. It was found out that growth of intestinal neoplasiae was coupled with significant or full-blown dysfunctions of system hormone homeostasis in the patients. The dysfunctions discovered had both similar and opposite direction and degree of intensity depending on the variant of tumor growth and sex of the patients. In all patients under study, the illness was developing against the background of absolute or relative hyperestrogenism, with disturbances of the level of testosterone and gonadotropic hormones in blood directed oppositely in men and in women.

Keywords: colon cancer, solitary, multifocal, sex hormones, gonadotropic hormones, content in blood, gender distinctions

Рак толстой кишки (РТК) занимает лидирующие ранговые позиции в структуре онкологической заболеваемости и характеризуется её продолжающимися неуклонным ростом, значительной частотой развития метастазов, рецидивов и первично-множественных процессов [2]. Несмотря на большое число работ, посвященных разным аспектам данной патологии, многие вопросы, в частности, касающиеся состояния у больных РТК системного гомеостаза половых гормонов, изучены недостаточно. В то же время на протяжении ряда лет в литературе обсуждается роль эстрогенов в развитии толстокишечных неоплазий. Обнаружение в здоровой кишке и во многих аденокарциномах толстой кишки рецепторов эстрогенов наряду со способностью опухолевых клеток к синтезу и метаболизму эстрогенов позволило предположить, что данные стероиды могут оказывать непосредственное влияние на нормальную и патологическую ткань кишки [1, 6, 7]. В настоящее время факт их вовлеченности

в возникновение и прогрессирование РТК, хотя и по далеко не ясным пока механизмам, не вызывает сомнений. Результаты исследований указывают на то, что эстрогены и их рецепторы, особенно бета рецепторы, могут участвовать как в гормональной патофизиологии толстой кишки, так и в регуляции роста кишечных неоплазий [4, 5, 10]. Все перечисленное определяет актуальность изучения у больных РТК особенностей системного статуса эстрадиола и других половых гормонов, как метаболически связанных с эстрогенами (тестостерон, прогестерон), так и способных, наряду с эстрогенами, участвовать в процессах роста и размножения клеток (пролактин).

Целью работы было исследование состояния системного гомеостаза половых и гонадотропных гормонов у больных РТК женского и мужского пола при развитии одиночного (ОРТК) и первично-множественного (ПМРТК) процессов с метакронным (МР) и синхронным (СР) вариантами опухолевого роста.

Материалы и методы исследования

Исследование гормонального статуса проведено у 84 больных РТК (46 женщин и 38 мужчин, средний возраст – 64,8 лет) со II-III стадиями ОР (n 30), МР (n 29) и СР (n 25). В крови пациентов до начала лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и радиометра Ариан фирмы Vitaco (Россия) определяли содержание эстрадиола, прогестерона, тестостерона, пролактина, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов. Контрольную группу составили практически здоровые добровольцы женского (n 21) и мужского (n 17) пола аналогичного возраста.

Полученные данные обработаны статистически с помощью стандартного пакета программ Statistica 6.0 для среды Windows. Оценку межгрупповых раз-

личий проводили непараметрическим методом с использованием U-критерия Манна-Уитни для выборок с ограниченным объемом и неправильностью распределения. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимали равным или меньше 0,05. При $0,1 > p > 0,05$ отмечали достоверную тенденцию к различию показателей.

Результаты исследования и их обсуждение

Развитие кишечных неоплазий у обследованных женщин шло на фоне значительных нарушений гормонального статуса, имевших при сравнимых вариантах РТК как одинаковую, так и разную направленность или степень выраженности (табл. 1).

Таблица 1

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови больных раком толстой кишки женщин

Гормоны, единицы	Варианты рака толстой кишки			Здоровые
	Одиночный (n16)	Метахронный (n16)	Синхронный (n14)	
Эстрадиол пмоль/л	269,8±45,61	292,57±32,97 (n8) 750,03±67,55 ¹ (n8)	198,16±29,77 (n8) 657,0±58,87 ^{1,2} (n6) ⁽	230,94±14,0 (183-293)
Тестостерон нмоль/л	10,32±0,97 ¹ (n8) 0,31±0,02 ¹ (n8)	7,60±0,71 ^{1,2,4} (n7) 0,39±0,08 ¹ (n9)	17,62±1,37 ^{1,2,3} (n6) 0,62±0,05 ¹ (n8)	1,18±0,22 (0,35-2,150)
Прогестерон нмоль/л	0,66±0,15 ¹	0,91±0,21 ¹	0,60±0,10 ¹	2,69±0,40 (1,30-4,10)
Пролактин мМЕ/мл	110,23±23,02	110,08±13,28 (n9) 279,06±20,08 ^{1,2,4} (n7)	142,94±25,71	139/70±29,60 (62-275)
ЛГ, МЕ/л	10,96±0,86 ^{1,3}	28,79±5,24 ^{2,4} (n6) 65,14±7,67 ^{1,2,4} (n10)	12,62±2,86 ^{1,3} (n8) 45,03±4,22 ¹ (n6)	32,09±2,97 (21-43)
ФСГ, МЕ/л	37,64±7,90 ^{1,3,4}	17,57±2,96 ^{1,2,4}	4,11±0,59	76,60±7,58 (47-115)

Примечание. Статистически достоверное отличие ($p < 0,05 - 0,001$) от показателя: 1-в контроле, 2 – при ОР, 3 – при МР, 4 – при СР. В скобках указано число больных.

Независимо от варианта РТК у всех пациенток был значительно снижен в крови уровень прогестерона (в 3-4,5 раза), резко и разнонаправленно изменено содержание тестостерона и в разной степени снижена концентрация ФСГ (в 2 раза при ОР, в 4,3 – при МР и в 18,6 раза при СР). Зависящей от характера процесса оказалась направленность сбоев в содержании других трех гормонов – эстрадиола, повышенного в значительном числе случаев только у больных с ПМРТК, пролактина, в 2 раза превышав-

шего норму у пациенток с МР, и ЛГ, уровень которого был снижен при ОРТК и не изменялся или неоднозначно отклонялся от контроля у женщин с ПМРТК.

В статусе половых гормонов у мужчин также выявлены многочисленные сбои (табл. 2). Общим нарушением при всех вариантах процесса было снижение, как и у женщин, хотя и в меньшей степени, уровня циркулирующего прогестерона (в 2-2,1 раза) и значительное повышение во всех случаях, в отличие от женщин, уровня ЛГ.

Таблица 2

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови больных раком толстой кишки мужчин

Гормоны, единицы	Варианты рака толстой кишки			Здоровые
	Одиночный (n14)	Метахронный (n13)	Синхронный (n11)	
Эстрадиол пмоль/л	190,65±26,65 ^{3,4}	848,13±76,13 ^{1,2,14} (n7) 45,65±5,83 ^{1,2,4} (n6)	664,90±59,11 ^{1,2,13}	169,88±5,14
Тестостерон нмоль/л	10,89±1,14 ^{3,4} (n7) 45,56±4,81 ^{1,3,4} (n7)	0,41±0,09 ^{1,2,4} (n7)	1,80±0,18 ^{1,2,3}	11,90±1,51 (4,0-24,30)
Прогестерон нмоль/л	0,97±0,11 ¹	0,95±0,08 ¹	0,89±0,10 ¹	1,92±0,18 (0,4-4,0)
Пролактин мМЕ/мл	156,34±19,18(n7) 308,15±31,0 ¹ (n7)	129,09±13,91 ¹	119,67±14,92 ^{1,2}	183,75±10,68 (70,0-260,0)
ЛГ, МЕ/л	6,19±0,55 ^{1,3}	10,59±0,87 ^{1,2,4}	7,20±0,57 ^{1,3}	1,72±0,21 (0,51-3-37)
ФСГ, МЕ/л	4,19±0,48 ^{3,4}	36,92±5,80 ^{1,2}	73,25±3,53 ^{1,2}	5,30±0,53 (2,85-10,50)

Примечание. Статистически достоверное отличие ($p < 0,05-0,001$) от показателя: 1 – в контроле, 2 – при ОР, 3 – при МР, 4 – при СР. Т – достоверная тенденция к отличию.

К зависящим от варианта опухолевого роста сбоям у мужского контингента, как и у женщин, относилась, прежде всего, выраженная гиперэстрогения у большинства пациентов при ПМРТК с превышением нормы гормона в крови в 3,9 (МР) и в 5 (СР) раз. Противоположную направленность при ОРТК и ПМРТК имела также динамика уровней в крови пролактина и, особенно, тестостерона и ФСГ.

Оценка сбоя в содержании гормонов у больных РТК разного пола свидетельствовала о наличии как однотипных, так и обусловленных данным фактором особенностей нарушения их статуса. Возможно, что выявленные на фоне процесса гендерные различия в состоянии гормонального гомеостаза в определенной степени связаны и с разной у мужчин и женщин степенью риска и частотой развития кишечных неоплазий, особенно локализирующихся в дистальном отделе толстой кишки [9].

Для больных обоего пола при всех вариантах РТК было характерно существенное снижение уровня прогестерона, которое могло иметь особое значение у данной категории пациентов. Известно, что прогестерон и эстрадиол обладают противоположным действием на клетки кишечного эпителия – эстрадиол усиливает их пролиферативную активность, тогда как прогестерон, напротив, замедляет деление клеток эпителия за счет подавления синтеза белков на разных фазах клеточного цикла. В результате низкой концентрации прогестерона у больных обоего пола даже на фоне нормального при ОРТК уровня в крови эстрадиола нарушалось физиологическое равновесие между содержанием стимулирующего и сдержива-

ющего факторов клеточной пролиферации, что сопровождалось выраженной относительной гиперэстрогенией с величиной индекса эстрадиол/прогестерон, составлявшей 408,8 у женщин и 196,5 у мужчин при норме 85,8 и 88,6 соответственно. При развитии ПМРТК, сочетавшегося у пациентов обоего пола в значительном числе случаев с высокой концентрацией циркулирующего эстрадиола, гиперэстрогения приобретала абсолютный характер с колебаниями величины индекса эстрадиол/прогестерон при разных вариантах опухолевого роста от 321,5 до 1095,0 у женщин и от 747,1 до 892,7 у мужчин, что при ПМРТК в еще большей степени по сравнению с ОРТК могло усилить пролиферативный эффект эстрадиола.

Отмечая возможную стимулирующую патологический процесс роль гиперэстрогении у больных РТК следует, однако, отметить обнаруженное в ряде исследований снижение на 20-44% риска развития колоректального рака у менопаузальных женщин на фоне заместительной гормонотерапии как в виде монотерапии эстрогенами, так и комбинированной терапии эстрогенами и прогестинами [8]. Эти данные подчеркивают вероятность неоднозначного влияния половых гормонов на развитие РТК и одновременно сложность механизмов их вовлечения в процессы бласттрансформации и роста кишечных неоплазий.

Оценивая выявленные у больных гормональные сбои необходимо подчеркнуть, что значение нарушений статуса половых гормонов при онкопатологии органов пищеварительной системы в целом мало изучено, однако, имеющиеся данные свидетель-

ствуют о их возможной роли в развитии заболевания. Так, у женщин с локализацией опухоли в желудке повышенный уровень пролактина в крови был ассоциирован с полиморфизмом DAT1 VNTR и с более частым наличием метастазов в лимфоузлах в сравнении с больными, имевшими нормальный уровень гормона [3]. В эксперименте показано ингибирующее влияние тестостерона, прогестерона и эстрадиола на скорость превращения эстрадиола в эстрон в клетках РТК, что стимулировало их пролиферацию [6].

Заключение

Проведенное исследование позволило установить, что развитие одиночного и первично-множественного РТК сопряжено с формированием у больных патологической структуры системного гомеостаза половых и гонадотропных гормонов. Паранеопластические нарушения в содержании гормонов в крови были как однотипными при сравниваемых процессах, так и обусловленными вариантом опухолевого роста. Обнаружено, что характерной особенностью всех кишечных неоплазий являлось их развитие у пациентов обоего пола на фоне выраженной относительной или абсолютной гиперэстрогении, что может быть одним из факторов, влияющих на течение заболевания.

Выявлены гендерные различия в характере сопутствующих РТК гормональных сбоев, связанные с разнонаправленными у мужчин и женщин изменениями уровней тестостерона, ФСГ и ЛГ.

Исследования в данном направлении будут продолжены для детального изучения клинической значимости паранеопластических

сбоев в состоянии гомеостаза половых гормонов и его гипофизарной регуляции, а также особенностей периода восстановления гормонального статуса у пролеченных пациентов в зависимости от дальнейшего течения заболевания.

Список литературы

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. – СПб: Наука, 2004. – 343 с.
2. Давыдов М.П., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестн. Российского онкол. научн. центра им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009. Т. 20, приложение № 3. С. 152-190.
3. Соловьева И.Г. Психонейроэндокринные аспекты патогенеза рака желудка: Автореф. дис. докт. мед. наук. – Томск, 2012. – 46 с.
4. Castiglione F. Expression of estrogen receptor beta in colon cancer progression // *Diagn. Mol. Pathol.* 2008. Vol. 17. P. 231-236.
5. Di Leo A. ER- β -expression in large bowel adenomas: implication in colon carcinogenesis // *Dig. Liver Dis.* 2008. Vol. 40. P. 260-266.
6. English V.A., Coleman N.S., Kane K. Regulation of estrogen metabolism in colon cancer cells // *J. Endocrinol.* 1999. Vol. 160. P. 165-171.
7. Florelli G., Picariello L., Martinetti V. Estrogen synthesis in human colon cancer epithelial cells // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1999. Vol. 71, № 5-6. P. 223-230.
8. Johnson J.R. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009. Vol. 40. P. 196-203.
9. Karner-Nanusch Judith, Marian Brigitte. Genderspezifische Aspekte bei Kolorectal Tumoren // *Wien. med. Wochenshr.* 2006. Vol. 156, № 19-20. P. 541-544.
10. Rondini Elizabeth A., Harvay Alison E., Steibal Juan P. Energy balance modulates colon tumor growth: Interactive roles of insulin and estrogen // *Mol. Carcinogenes.* 2011. Vol. 50, № 5. P. 370-382.