

Состояние баланса половых стероидов у больных раком тела матки молодого возраста

Э.А. Шурыгина, О.Г. Шишкина, В.В. Горобцова
ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

Контакты: Ольга Геннадьевна Шишкина O-K_@mail.ru

Изучены особенности баланса половых стероидов у 87 больных раком тела матки до лечения. Первую группу составили 32 пациентки в возрасте до 35 лет, вторую — 55 больных в возрасте 38–45 лет. На фоне снижения экскреции абсолютных уровней эстрогенов, прогестинов, андрогенов в обеих группах в первой группе были выявлены смещения равновесия эстрогенных фракций в сторону преобладания суммы эстрона и эстрадиола над эстриолом. Во второй группе в соотношении эстрогенных фракций доминирующим явился эстриол. У больных обеих групп зарегистрировано уменьшение количества прегнандиола со смещением равновесия эстрадиол/прегнандиол в пользу эстрадиола.

Ключевые слова: рак тела матки, репродуктивный период, половые гормоны, эстрон, эстрадиол, прегнандиол

State of the balance of sexual steroids in the patients with cancer of the body of the uterus of young age

E.A. Shurygina, O.G. Shishkina, V.V. Gorobtsova
Federal State Budgetary Institution Rostov Cancer Research Institute of Oncology,
Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Rostov-on-Don

Peculiar properties of balance of sexual steroids prior to medical treatment are studied on 87 patients sick of uterus cancer. The first group consists of 32 women younger than 35 years, the second — of 55 patients aged 38–45 years. Along with decrease of excretion of the absolute level of estrogens, progestins, and androgens in both groups, in the first group the balance deviations of estrogen fractions towards prevalence of the sum of estron and estradiol over estriol are revealed. In the second group (38–45 years) estriol is dominating in the ratio of estrogenic fractions. In both groups the quantity of pregnandiol is reduced along with shift of balance estradiol / pregnandiol towards estradiol.

Key words: cancer of uterus, reproductive period, sexual hormones, estron, estradiol, pregnandiol

Введение

В структуре заболеваний женских половых органов рак тела матки (РТМ) занимает 1-е место [1, 2]. В последние годы отмечается наибольшая скорость роста числа больных РТМ среди молодых женщин [3–5].

Участие эстрогенов в развитии РТМ общепризнано и рассматривается как один из ведущих этиологических факторов его возникновения [6, 7].

В последнее время доказано, что эстрогены участвуют в канцерогенезе не только в качестве стимуляторов пролиферации, но и как реализаторы генотоксического канцерогенеза, которыми являются такие метаболиты эстрона и эстрадиола, как катехолэстрогены и 16 α -ОНЕ₁, относящиеся к агрессивным гормонам [7, 8]. В настоящее время эти исследования продолжаются.

Одновременно не утрачена актуальность изучения соотношения отдельных фракций классических эстрогенов, состояния их равновесия с метаболитами прогестерона и андрогенных гормонов, которые блокируют синтез рецепторов и способны ингибировать ароматазу — фермент превращения андрогенов в эстрогены, как на периферии, так и в самих яичниках [9].

Подобные исследования представляют интерес прежде всего у молодых больных РТМ, в связи с тем

что единичные сообщения по этому вопросу характеризуются противоречивостью [6, 10, 11], а состояние баланса половых стероидов у пациенток с РТМ в возрасте до 35 лет не исследовалось вовсе.

Материалы и методы

С учетом общепринятой системы градации по возрастным интервалам [12] все 87 больных РТМ репродуктивного периода были разделены на 2 группы. Первую группу составили 32 женщины активной фазы репродуктивного периода (до 35 лет включительно), вторую — 55 пациенток поздней фазы репродуктивного периода (38–45 лет).

В каждой группе до лечения были изучены уровни экскретируемых за сутки эстрона, эстрадиола, эстриола с вычислением их суммы, количество прегнандиола, андростерона, этиохоланолона, определяемых общепринятыми биохимическими методами: эстрогены — классическим методом Брауна (1955), метаболиты андрогенов — методом Dingemans (1952) в модификации С.П. Зелинского (1962), прегнандиол — методом В.П. Клопера (1962).

В обеих группах исследовали состояние равновесия эстрогенных фракций между собой, а также соотношение их с андрогенами и прегнандиолом.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью компьютерного пакета программ Statistica 6.0, оценка достоверности проведена с использованием t-критерия Стьюдента.

По мнению некоторых авторов [13], суточная экскреция стероидных гормонов представляет наиболее ценный показатель состояния их синтеза и метаболизма.

Результаты

В обеих группах у большинства больных РТМ отмечено снижение уровня экскреции половых стероидов различной степени выраженности, в зависимости от принадлежности пациенток к активной или поздней фазе репродуктивного периода (см. таблицу).

Так, у больных активной формы репродуктивного периода (до 35 лет) сумма эстрогенов и каждая из составляющих ее фракций были статистически достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в обеих фазах овариального цикла практически здоровых женщин. Средняя величина экскретируемых эстронов и эстрадиола в сравнении с соответствующим уровнем их у здоровых пациенток в фолликулиновой фазе овариального цикла

была ниже в 1,4 раза, а количество эстриола — в 1,9 раза. По сравнению с показателями здоровых женщин, обследуемых в лютеиновой фазе, у больных данной группы уровень эстрадиола был снижен в среднем в 1,7 раза, а содержание эстронов и эстриола — в 2,2 и 2,1 раза соответственно.

У пациенток позднего репродуктивного периода (38–45 лет) экскреция суммарных эстрогенов уменьшена в 1,5 раза по сравнению с соответствующими показателями группы здоровых женщин фолликулиновой фазы овариального цикла. Это обусловлено в основном снижением уровней эстронов (в 1,9 раза) и эстрадиола (в 1,7 раза). На этом фоне наблюдается лишь тенденция к снижению количества эстриола ($p > 0,05$).

Еще более наглядные изменения со стороны эстрогенов отмечены в позднем репродуктивном периоде у больных РТМ при сравнении их с таковыми здоровых женщин в лютеиновой фазе: уровень эстронов снижен в среднем в 2,4 раза, эстрадиола — в 3,5 раза, эстриола — только в 1,75 раза.

Таким образом, на фоне уменьшения продукции эстрогенов у большинства больных РТМ репродуктив-

Особенности экскреции половых стероидов при РТМ в зависимости от принадлежности больных к активной или поздней фазе репродуктивного периода

Гормоны	Группа					
	1-я (до 35 лет)	Контроль (до 35 лет)		2-я (38–45 лет)	Контроль (38–45 лет)	
	Фаза цикла					
	без учета	I	II	без учета	I	II
Эстрогены, нмоль/сут:						
эстрон (Э1)	5,86* ± 0,52**	8,40 ± 0,78	13,03 ± 1,20	9,01* ± 0,86	17,50 ± 1,73	22,02 ± 2,40
эстрадиол (Э2)	5,96* ± 0,34**	8,06 ± 0,72	10,20 ± 1,04	5,30* ± 0,46	8,75 ± 0,78	18,70 ± 1,62
эстриол (Э3)	10,10* ± 0,90**	18,90 ± 1,65	23,63 ± 2,20	12,61** ± 1,64	14,35 ± 1,46	21,00 ± 2,02
Сумма	22,10* ± 1,93**	34,01 ± 3,20	45,80 ± 4,10	26,90* ± 2,30**	41,00 ± 3,80	61,70 ± 5,60
Андростерон (А), мкмоль/сут	7,42* ± 0,51	10,15 ± 1,02	8,30 ± 0,78	5,45* ± 0,51**	10,01 ± 0,90	9,10 ± 0,73
Этиохоланолон (Эт), мкмоль/сут	7,58 ± 0,65	9,34 ± 0,84	7,50 ± 0,60	6,63 ± 0,56	8,30 ± 0,76	7,80 ± 0,65
Прегнандиол (Пр), мкмоль/сут	1,60* ± 0,14**	2,64 ± 0,19	6,82 ± 0,64	1,06* ± 0,09**	2,36 ± 0,10	6,61 ± 0,62
(Э1 + Э2) / Э3	1,20* ± 0,08	0,84 ± 0,06	0,96 ± 0,07	1,13* ± 0,09**	1,82 ± 0,12	1,93 ± 0,14
Э2 / Пр	3,80* ± 0,23**	3,03 ± 0,21	1,50 ± 0,13	5,01* ± 0,43**	3,73 ± 0,29	2,83 ± 0,22
(Э1 + Э2) / (А + Эт)	0,80** ± 0,06	0,84 ± 0,07	1,51 ± 0,13	1,18* ± 0,10**	1,46 ± 0,12	2,40 ± 0,21
А / Эт	0,97 ± 0,08	1,09 ± 0,09	1,10 ± 0,09	0,83* ± 0,06**	1,20 ± 0,10	1,18 ± 0,08

* Достоверность различий с данными I фазы цикла; ** достоверность различий с данными II фазы цикла.

ного периода получены принципиальные различия, касающиеся распределения отдельных эстрогенных фракций в зависимости от принадлежности больных к активной (1-я группа) или поздней (2-я группа) фазе репродуктивного периода. Если у лиц в возрасте до 35 лет дефицит суммы эстрогенов обусловлен в основном снижением уровня эстриола, то в возрастной группе 38–45 лет сумма женских половых гормонов снижена в большей степени за счет активных форм — эстрона и эстрадиола.

Выявленная закономерность подтверждается в обеих возрастных группах и величиной коэффициента $(\text{Э1} + \text{Э2})/\text{Э3}$. В активной фазе репродуктивного периода (до 35 лет) он был достоверно ниже, чем у здоровых пациенток, главным образом, при сравнении с данными фолликулиновой фазы овариального цикла. У больных поздней фазы репродуктивного периода (38–45 лет) этот коэффициент был выше нормального в среднем в 1,6–1,7 раза.

Другими словами, в 1-й возрастной группе репродуктивных больных РТМ происходило смещение равновесия между активными формами эстрогенов и эстриолом в пользу активных фракций. Во 2-й возрастной группе доминирующим являлся эстриол.

С учетом известной роли активных фракций эстрогенов в процессах усиления клеточной пролиферации в органах-мишенях объяснимо проонкогенное значение сдвига равновесия между эстрогенными фракциями в сторону активных соединений в 1-й группе больных РТМ.

На первый взгляд, не понятно значение смещения равновесия эстрогенных фракций в пользу эстриола у пациенток позднего репродуктивного периода, поскольку активность последнего во много раз меньше, чем активность эстрадиола. На протяжении длительного времени его даже рассматривали в качестве антиэстрогенного фактора. Однако затем было установлено, что при увеличении абсолютной или относительной концентрации эстриола биологический эффект его становится равным эстрадиолу [14, 15].

Кроме того, химическая структура эстриола схожа с таковой неклассических катехолэстрогенов, те и другие являются гидроксиметаболитами активных эстрогенов [16], и не исключено, что именно за счет неклассических аналогов эстриола нами было обнаружено преобладание эстриола над эстроном и эстрадиолом.

Возможно, в поздней фазе репродуктивного периода у части больных РТМ начинает развиваться генотоксический эстроген-индуцированный канцерогенез в противовес промоторному гормональному канцерогенезу, стимулирующему злокачественный рост у пациенток с РТМ, которые относятся к активной фазе репродуктивного периода. Однако этот вопрос нуждается в проведении специальных дополнительных исследований.

Общим для обеих возрастных подгрупп РТМ было снижение уровня прегнандиола. У пациенток до 35-летнего возраста экскреция прегнандиола по сравнению с таковой в фолликулиновую фазу была снижена в 1,7, а по сравнению с данными лютеиновой фазы — в 4,3 раза. В возрастной группе 38–45 лет это нарушение проявлялось в большей степени: по сравнению с группой здоровых в фолликулиновой фазе количество прегнандиола было уменьшено в 2,2 раза, а по сравнению с данными лютеиновой фазы — в 6 раз. Данные результаты подтверждает и коэффициент отношения эстрадиола к прегнандиолу. Его величина свидетельствует о четком превалировании эстрадиола над прегнандиолом, особенно при сравнении с данными лютеиновой фазы, в 1-й группе больных в среднем в 2,5 раза и во 2-й — при сравнении с данными в обеих фазах — в среднем в 1,4 и 1,8 раза соответственно.

У больных РТМ позднего репродуктивного периода (38–45 лет) эстрадиол не только доминировал над прегнандиолом в обеих фазах овариального цикла, но и являлся преобладающим совместно с эстроном над суммой андростерона и этиохоланолона — в среднем в 1,3 и в 2 раза.

У пациенток 1-й группы (до 35 лет) диссонанс между эстрогенами и андрогенами наблюдался лишь при сравнении этих величин с данными лютеиновой фазы здоровых пациенток, где коэффициент отношения суммы эстрона и эстрадиола к сумме андростерона и этиохоланолона превысил соответствующий показатель практически здоровых женщин в среднем в 1,9 раза, между тем как при сравнении с данными фолликулиновой фазы величины этого коэффициента были сопоставимыми.

Еще одно отличие, на которое следует обратить внимание, — соотношение андростерона и этиохоланолона в обеих группах. Анализ результатов исследования показал, что данные метаболиты в 1-й группе находились в состоянии равновесия, одновременно во 2-й группе преобладающим в среднем в 1,5 раза был андростерон (он, как известно, является основным 5 α -метаболитом тестостерона, который, возможно, из-за снижения активности ароматазы в процессе синтеза эстрогенов накапливался в виде промежуточного продукта). Для изучения причин, лежащих в основе наблюдаемых нарушений баланса половых стероидов, необходимо проведение дальнейших исследований.

Выводы

1. У большинства больных РТМ репродуктивного периода снижено количество экскретируемых с мочой половых стероидов: эстрогенов, андрогенов, прогестинов.
2. В большинстве случаев при РТМ нарушен баланс половых стероидов, направленность и степень выраженности которого в значительной мере корре-

лируется с принадлежностью больных к активной (до 35 лет) или поздней (38–45 лет) фазе репродуктивного периода.

3. У пациенток в возрасте до 35 лет сдвинуто равновесие эстрогенных фракций в сторону преобладания суммы эстрона и эстрадиола над эстриолом.

4. В возрастной группе больных от 38 до 45 лет в соотношении эстрогенных фракций доминирует эстриол.

5. Независимо от принадлежности больных РТМ к активной или поздней фазе репродуктивного периода

уменьшена экскреция прегнандиола, в соотношении его с эстрадиолом преобладающим является эстрадиол.

6. У больных позднего репродуктивного периода в отношении суммы эстрона и эстрадиола к сумме андростерона и этиохоланолона доминируют андрогенные метаболиты, в основном за счет андростерона. У пациенток активной фазы репродуктивного периода превалирование андрогенов над эстрогенами имеет место лишь при сравнении с данными показателями лютеиновой фазы здоровых женщин.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Чиссов В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2000 году. М., 2001.
2. Чулкова О.В. Предрак и рак эндометрия у пациенток репродуктивного возраста. Клиника, диагностика, лечение. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003.
3. Вишневская Е.Е., Океанов А.Е., Литвинов Т.М. Эпидемиологические аспекты, диагностика и лечение дисплазии шейки матки с учетом анализа ошибок в их распознавании. Методические рекомендации. Минск, 2001.
4. Вишневская Е.Е., Пересада О.А., Антоненкова Н.Н., Курьян Л.М. Возможности селективного скрининга опухолей органов женской репродуктивной системы в Республике Беларусь. Материалы III съезда онкологов и радиологов стран СНГ. Минск, 2004. С. 217–20.
5. Кедрова А.Г., Подистов Ю.И., Кузнецов В.В., Брюзгин В.В. Роль противовирусной терапии в комплексном лечении больных эпителиальными дисплазиями и преинвазивным раком шейки матки. Гинекология 2005;7(31):170–3.
6. Коломиец Л.А. Метаболизм и рецепция эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия. Томск, 2007.
7. Киселев В.И. Молекулярные механизмы патогенеза гиперпластических и диспластических заболеваний репродуктивной системы и пути их фармакологической коррекции. Патология шейки матки и генитальные инфекции. Под ред. В.Н. Прилепской. М., 2008. С. 53–86.
8. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб., 2000.
9. Балаболкин М.И. Эндокринология. М., 1998.
10. Сидоренко Ю.С. Гормонально-метаболические нарушения при раке тела матки. Ростов-на-Дону, 1996.
11. Вишневская Е.Е. Результаты лечения рака эндометрия больных репродуктивного возраста. Вопр онкол 2006;(4):451–4.
12. Вихляева Е.А. Руководство по эндокринной гинекологии. М., 2006.
13. Орлова Е.Н. Диагностическое значение стероидных профилей мочи. Пробл эндокринологии 1995;(2):35–9.
14. Katzenellenbogen B.S. Affinity labeling of receptors for steroid and thyroid hormones. Steroid Biochem 1984;20:1333–6.
15. Katzenellenbogen B.S. The structural pervasiveness of estrogenic activity. Environ Health Perspect 1995;103:99–101.
16. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. Вопр онкол 1997;(3):257–62.