УДК 616.31 – 006.6 6:612.018:612.015.3

СИСТЕМНЫЙ ГОРМОНАЛЬНЫЙ СТАТУС И СОСТОЯНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА

Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Светицкий П.В., Енгибарян М.А., Пустовая И.В., Черкес М.А., Исламова Е.Ф.

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

Исследованы статус тиреоидных гормонов и кортизола и экскреция глюкокортикоидов у 32 мужчин с карциномой слизистой оболочки полости рта st $T_3N_0M_0$. Установлено, что процесс проходил на фоне полигормональных системных сбоев и нарушения метаболизма гормонов. Выявлены индивидуальные особенности реакции организма больных на опухолевый рост, проявившиеся разной частотой и степенью структурных изменений гомеостаза: в ряде случаев отмечены разнонаправленные сбои содержания в крови $T_{4общ}$ (11/32) и ТТГ (16/32), снижение уровня $T_{3своб}$ (13/32) и повышение уровня кортизола (16/32), обусловленное у части пациентов сниженной экскрецией метаболитов глюкокортикоидов (17-ОКС и 11-окси-17-КС), у всех пациентов имелась разной степени недостаточность $T_{3общ}$, обусловленная, вероятно, ингибирующим влиянием неоплазий на периферический метаболизм T_4. Исследование продолжается для оценки клинической значимости состояния гормонального гомеостаза и его сбоев при данной патологии.

Ключевые слова: рак слизистой оболочки полости рта, тиреоидные гормоны, кортизол, содержание в крови, метаболиты глюкокортикоидов, суточная экскреция

SYSTEMIC HORMONAL STATUS AND HORMONE METABOLISM OF PATIENTS WITH ORAL MUCOSA CANCER

Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Svetitskiy P.V., Engibaryan M.A., Pustovaya I.V., Cherkes M.A., Islamova E.F.

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Statuses of thyroid hormones and cortisol, as well as excretion of glucocorticoids, were studied in 32 men with oral mucosa carcinoma st. $T_3N_0M_0$. The process was found to be accompanied by poligormonal systemic failures and errors of hormone metabolism. We detected individual characteristics of patients' organism reaction to tumor growth, showing themselves in different frequency and degree of structural changes in homeostasis: in some cases multidirectional errors in total T_4 (11/32) and T_{SH} (16/32) content in blood were found, decrease in free T_3 level (13/32) and increase in cortisol level (16/32) due to reduced excretion of glucocorticoid metabolites (17-OKS and 11-oxy-17-KS) in some patients; all patients had various degree of deficiency of total T_3 which could be probably explained by an inhibiting effect of neoplasia on peripheral metabolism of T_4. The study continues in order to evaluate clinical significance of the state of hormonal homeostasis and its errors in this pathology.

Keywords: oral mucosa cancer, thyroid hormones, cortisol, content in blood, glucocorticoid metabolites, daily excretion

Рак слизистой оболочки полости рта (РСОПР) является одной из наиболее агрессивных, трудно излечиваемых патологий с быстрым развитием процесса, ранним гематогенным метастазированием, высокой летальностью и ростом заболеваемости [8]. Неоплазии данной локализации характеризуются выраженной гетерогенностью, на клеточном и молекулярном уровне разнообразие их биологических особенностей связывают с генами (p53, p16), некоторыми циклинами, белками метастазирования, рецепторами эпидермального фактора роста, микроокружением опухоли и другими мало изученными в настоящее время параметрами [1, 10, 11].

Известно, что гормонам принадлежит значительная роль в регуляции различных сторон тканевого обмена в слизистой оболочке полости рта, косвенным подтверждением чего является часто отмечаемая сопряженность эндокринных нарушений в организме с возникновением в полости рта многочисленных доброкачественных заболеваний. Тем не менее гормональный фон, на котором происходит развитие злокачественной патологии в СОПР, остается мало изученным, в частности это касается системного статуса тиреоидных и глюкокортикоидного гормонов. Принимая во внимание ведущую полифункциональную роль данных соединений в качестве универсальных биорегуляторов с широким спектром действия на уровне тканей, клеток и целого организма, влияющих на состояние его общей и противоопухолевой резистентности, а также способных воздействовать на процессы, связанные с канцерогенезом и ростом опухолей, особенности их статуса у больных могут иметь важное значение как в развитии заболевания, так и для результатов лечения [2].

На основании перечисленного целью работы была оценка у больных РСОПР системного уровня тиреоидных гормонов и кортизола и состояния экскреции метаболитов глюкокортикоидов.

Материалы и методы исследования

Исследование гормонального статуса проведено у 32 мужчин с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки полости рта с $T_3N_0M_0$ st заболевания. Возраст пациентов колебался от 44 до 70 лет (средний возраст – 55,5 лет). В крови больных до начала лечения радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и анализатора Ариан (Россия) определяли содержание общих и свободных форм тиреоидных гормонов (T_3 и T_4), тиреотропина (ТТГ) и кортизола. В суточной моче классическими биохимическими методами [7] определяли концентрацию 17-оксикортикостероидов (17-ОКС, суммарно свободные + связанные формы) и 11-окси-17-кетостероидов (11-окси-17-КС). Контрольную группу составили 34 практически здоровых мужчин аналогичного возраста.

Полученные данные обработаны статистически с использованием компьютерной программы «Statistica for Windows, версия 6.0». Оценку достоверности различий между сравниваемыми средними показателями проводили с помощью непараметрического U-критерия Манна – Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Содержание в крови обследованных пациентов основного продуцируемого щитовидной железой тиреоидного гормона $T_{4общ}$ в большинстве случаев (21/32) сохранялось на уровне контрольного значения, однако в остальных 11 наблюдениях уровень циркулирующего гормона был статистически достоверно либо снижен в 1,4 раза (n = 6), либо существенно (в 1,9 раза) превышал норму (n = 5), что свидетельствовало о неоднозначном у разных больных влиянии опухолевого процесса на функциональное состояние железы (табл. 1). При этом у 16/32 больных концентрация в крови гипофизарного регулятора её активности не отличалась от контроля, но в 12/32 случаях уровень ТТГ оказался резко сниженным (в 3,9 раза), а у 4 больных превышал норму в 2,4 раза. Несовпадающий в ряде наблюдений статус у больных тироксина и стимулятора его синтеза и секреции указывал на сбой регулирующего механизма в системе гипофиз-щитовидная железа.

Таблица 1

Содержание тиреоидных гормонов и кортизола в крови больных РСОПР

Гормоны, ед.	Больные	Здоровые
$T_{4общ}$, нмоль/л	128,57 ± 3,86 (n = 21) 80,65 ± 2,37* (n = 6) 225,7 ± 16,0* (n = 5)	116,39 ± 3,17 (100–160)
$T_{4своб}$, пмоль/л	16,42 ± 0,97	16,97 ± 1,97 (9,0–24,8)
$T_{3общ}$, нмоль/л	1,81 ± 0,06* (n = 22) 1,21 ± 0,08* (n = 10)	2,11 ± 0,12 (1,5–2,8)
$T_{3своб}$, пмоль/л	3,95 ± 0,28 (n = 20) 2,86 ± 0,19* (n = 12)	3,9 ± 0,2 (3,46–5,86)
Т Т Г, μМЕ/л	1,60 ± 0,15 (n = 16) 0,46 ± 0,07* (n = 12) 4,45* (n = 4)	1,81 ± 0,25 (0,67–3,64)
Кортизол, нмоль/л	348,1 ± 18/3 (n = 16) 600,38 ± 25,28* (n = 16)	342,31 ± 17,36 (260–450)

Примечание. * – статистически достоверное отличие от показателя у здоровых.

В отличие от $T_{4общ}$, концентрация в крови $T_{3общ}$ у всех обследованных была в разной степени достоверно снижена: в большинстве случаев (22/32) менее значительно (в 1,2 раза), в остальных – в 1,7 раза. Поскольку щитовидная железа синтезирует и секретирует в кровь лишь около 20% T_3, тогда как 80% гормона поступает в кровяное русло из различных тканей организма, в которых осуществляется ферментативное монодейодирование T_4 с образованием T_3, снижение его уровня на фоне опухолевого роста могло быть обусловлено нарушением у больных РСОПР тканевого метаболизма T_4, что в ряде случаев отмечено у онкологических пациентов и с иной локализацией процесса [4]. Одна из причин недостаточной продукции T_3 на фоне РСОПР могла быть связана и с низким у многих пациентов уровнем ТТГ, влияющим не только на образование T_4, но и на скорость тканевого перехода T_4 в T_3. Несмотря на снижение

у всех обследованных уровня циркулирующего $T_{3общ}$ содержание его биологически активной свободной формы у 20/32 больных не подвергалось сбою, однако у остальных также было достоверно снижено в 1,4 раза. Концентрация свободного T_4 во всех наблюдениях оставалась на уровне контроля.

Отсутствие изменений или снижение у больных РСОПР концентрации в крови $T_{3своб}$, определяющего развитие в организме всех присущих данному классу соединений физиологических и метаболических эффектов, значительно отличало пациентов с неоплазиями СОПР от больных с некоторыми другими локализациями процесса, часто сопряженными с повышенным содержанием циркулирующего $T_{3своб}$ [5]. Динамика уровня свободных гормонов на фоне онкопатологии может определяться влиянием опухоли на механизмы, регулирующие соотношение в крови их суммарных и биологически доступных форм, но в то же время отражать одну из приспособительных реакций организма, направленных на стимуляцию тиреоидзависимых процессов для метаболической адаптации в условиях злокачественного роста, изменяющего многие параметры эндогенной среды. С этой точки зрения обнаруженный у части пациентов сниженный уровень $T_{3своб}$ мог указывать на неспособность организма на фоне далеко зашедшего процесса к адекватной в данных условиях защитной функции. С другой стороны, данные литературы свидетельствуют об определенной связи между состоянием тиреоидной функции и злокачественным процессом. В частности, было показано, что у животных индуцированный гипертиреоз ассоциирован с повышенной частотой возникновения опухолей молочной железы в сочетании с большей агрессивностью процесса, тогда как на фоне гипотиреоза опухоли возникали реже, чем в контроле [3]. Необходимо дальнейшее более углубленное исследование связи выявленных у больных РСОПР нарушений тиреоидного гомеостаза с характером течения заболевания и результатами лечения, что позволит оценить клиническую значимость паранеопластических сбоев у этой категории пациентов и обосновать практические рекомендации для сопутствующей терапии.

Определение уровня циркулирующего кортизола выявило у обследованных пациентов значительные индивидуальные различия в его содержании: у 16/32 мужчин оно не отличалось от показателя у здоровых лиц, в то время как у остальных находилось за пределами верхней границы физиологических колебаний показателя и в среднем достоверно превышало норму в 1,8 раза.

Современные представления о взаимоотношении опухоли и организма-хозяина рассматривают злокачественный рост в качестве постоянно действующего стрессогенного фактора, влияние которого может быть сопряжено с активацией кортизолпродуцирующей активности коры надпочечников. Однако клинические данные свидетельствуют о том, что опухолевый рост в зависимости от локализации, распространенности и тяжести процесса, а также от степени индивидуальной резистентности организма может проходить на фоне и нормальной, и даже сниженной продукции гормона, что возможно при нарушении гипоталамо-гипофизарной регуляции активности коры и/или истощении кортизолсинтезирующих резервов кортикоцитов [5]. Важно отметить, что изменение содержания кортизола в крови способно изменять активность многих процессов, находящихся под его регуляторным контролем, а также влиять на состояние других систем организма. Так, повышение уровня гормона способно вызывать нарушения в системе гемостаза и в иммунной реактивности организма. Глюкокортикоиды обладают прямыми и опосредованными иммунодепрессивными свойствами, такими как способность подавлять активность фагоцитов, образование антител и Т-лимфоцитов-эффекторов, снижать поверхностную экспрессию рецепторов естественных киллеров, от которых зависит способность последних разрушать опухолевые клетки-мишени, снижать образование в гипофизе соматотропного гормона, являющегося стимулятором противоопухолевой активности макрофагов и синтеза γ-интерферона [9]. Наличие у глюкокортикоидов подобных свойств указывает на то, что обнаруженный у половины обследованных РСОПР повышенный уровень циркулирующего кортизола способен негативно влиять на иммунный статус больных. Имеющаяся информация о состоянии иммунной системы у этой категории пациентов свидетельствует о значительных сбоях в ее функционировании, одной из причин которых и может быть часто сопутствующая патологии гиперкортизолемия, требующая в связи с этим возможной коррекции и динамического контроля на этапах лечения с целью предотвратить возможность развития иммунодепрессивных эффектов гормона.

Наряду с определением концентрации циркулирующего кортизола у больных было исследовано также состояние почечной экскреции глюкокортикоидов. В неизмененном виде из организма удаляется только 1% поступающего в кровь кортизола, тогда как основное количество подвергается ряду ферментативных превращений, осуществляемых преимущественно в печени. В суточной моче определяли содержание 17-ОКС – соединений, включающих глюкокортикоидные гормоны и некоторые продукты их биодеградации, а также фракции 11-окси-17-КС, в виде которой из организма выводится до 10–15% глюкокортикоидов. Принимая во внимание выявленную на фоне РСОПР неоднозначность в содержании циркулирующего кортизола, на долю которого в общем количестве образующихся в организме глюкокортикоидов приходится 80%, целесообразно было оценить состояние их экскреции раздельно у пациентов с нормо- и гиперкортизолемией (табл. 2).

Таблица 2

Экскреция метаболитов глюкокортикоидных гормонов у больных РСОПР в зависимости от уровня кортизола в крови

Метаболиты, мкмоль/сут	Больные	Здоровые
17-оксикортикостероиды (своб. + связ.)	20,26 ± 1,31[1] (n 16) 27,68 ± 3,51[2]* (n 8) 10,79 ± 1,91[2]* (n 8)	18,62 ± 0,89 (11,5–23,6)
11-окси-17-кетостероиды	2,20 ± 0,36[1] (n 16) 3,96 ± 0,49[2]* (n 7) 2,28 ± 0,34[2] (n 9)	2,19 ± 0,27 (1,40 ± 2,85)

Примечание. 1 – больные с нормальным содержанием кортизола в крови, 2 –больные с гиперкортизолемией, * – статистически достоверное отличие от показателя у здоровых.

У 16/32 больных с ненарушенным уровнем кортизола в крови суточное выведение 17-ОКС достоверно не отличалось от показателя в контроле. Повышенная концентрация циркулирующего гормона у остальных 16 пациентов предполагала повышение у них и показателей экскреции, однако было установлено, что в этой подгруппе содержание 17-ОКС превышало норму в 1,5 раза только в 8/16 случаях, тогда как у других 8 мужчин оно было значительно (в 1,7 раза) снижено. Это свидетельствовало об ингибирующем в ряде случаев влиянии опухолевого роста на метаболизм и выведение глюкокортикоидов, следствием которого могло быть замедленное удаление кортизола и накопление его в кровяном русле.

Определение экскретируемых 11-окси-17-КС также не выявило количественных сбоев в их суточном выведении у пациентов с физиологическим уровнем циркулирующего кортизола. При этом у 16 больных с гиперкортизолемией достоверное увеличение фракции в 1,8 раза обнаружено лишь в 7/16 случаях, в то время как у большинства обследованных (9/16) она не сопровождалась повышенным образованием и выведением метаболитов.

Представленные данные свидетельствуют о том, что обнаруженный у половины больных высокий уровень циркулирующего кортизола мог иметь разный генез, обусловленный как стимулирующим гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему влиянием опухолевого роста (у пациентов с высоким уровнем циркулирующего гормона и высокой активностью метаболических процессов), так и замедлением его тканевого метаболизма, связанным, вероятно, с нарушением на фоне заболевания активности ферментов, регулирующих биологическую инактивацию глюкокортикоидов (у пациентов с высоким содержанием гормона и отсутствием повышенной экскреции метаболитов). Поскольку биологическая инактивация глюкокортикоидов происходит в печени (преимущественно) и в ряде других органов, сопутствующие опухолевому росту нарушения их метаболизма могли, вероятно, затрагивать обменные процессы в разных тканях.

Таким образом, обобщая в целом результаты исследования статуса тиреоидных гормонов и кортизола у больных РСОПР можно заключить, что рассмотренная патология развивалась на фоне полигормональных паранеопластических сбоев, частота и степень выраженности которых имели существенные индивидуальные различия: у части обследованных (11/32) процесс был сопряжен с противоположно направленными изменениями тироксинпроду-

цирующей функции щитовидной железы и секреции ТТГ (16/32), во всех случаях заболевание сопровождалось ингибированием периферического метаболизма тироксина в T_3 с развитием умеренной (22/32) или существенной (10/32) общей трийодтирониновой недостаточности, а у 13/32 пациентов – недостаточности и биологически активного T_3. У половины обследованных мужчин рост неоплазий проходил на фоне повышенного уровня циркулирующего кортизола, причинами которого могла быть вызванная злокачественным процессом активация коры надпочечников или замедление тканевого метаболизма глюкокортикоидов. Принимая во внимание полифункциональность рассмотренных гормонов, обнаруженные у больных структурные нарушения тиреоидного и глюкокортикоидного гомеостаза могли негативно влиять на состояние многих регулируемых ими жизненно важных процессов.

Присущие больным РСОПР индивидуальные особенности гормонального гомеостаза могли быть связаны с неоднозначным влиянием на рассмотренные звенья нейроэндокринной системы значительно различающихся по молекулярным свойствам и биологическому поведению опухолей слизистой рта. Поскольку характер клинического течения заболевания и реакция больных на лечение в каждом конкретном случае определяются двумя факторами – биологическими особенностями опухоли и ее взаимодействием с организмом, можно считать, что выявленные у больных РСОПР различия гормонального фона, на котором должен был начинаться основной у данной категории пациентов вид лечения – химиолучевая терапия, также приводящая к длительно сохраняющимся нарушениям гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и тиреоидной систем [6], могли вносить определенный вклад как в непосредственные результаты лечения, так и в последующее развитие заболевания. Дальнейшие исследования в данном направлении с учетом динамики гормональных показателей под влиянием противоопухолевых воздействий и в зависимости от эффективности лечения позволят оценить клиническую значимость исходного гормонального статуса больных и обосновать рекомендации по его коррекции.

Список литературы

1. Будовский А.И., Алексахина, Имянитов Е.Н. Эпидемиология и молекулярный патогенез опухолей полости рта и глотки // Вопр. онкологии. – 2014. – Т. 60, № 1. – С. 14–17.

2. Глушаков Р.П., Прошин С.Н., Тапильская Н.М. Роль тиреоидных гормонов в регуляции ангиогенеза, клеточной пролиферации и миграции // Клеточ. трансплантол. и тканевая инженерия. – 2011. – Т. 6, № 4. – С. 26–33.

3. Глушаков Р.П., Прошин С.Н., Тапильская Н.М. Частота возникновения опухоли молочной железы при индуцированном гипертиреозе в эксперименте // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2013. – Т. 156, № 8. – С. 212–221.

4. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // Междунар. журнал экспериментального образования. URL: http://www.science.education.ru/106–c8016 (lfnf j,hfotybz 28.12.2012).

5. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М., Комарова Е.Ф., Погорелова Ю.А. Первичные опухоли и их метастазы в головной мозг: особенности влияния на статус тиреоидных гормонов и кортизола // Фундам. исслед. 2014. – № 7. – С. 80–86.

6. Савина Н.П. Роль тимуса и гипоталамо-гиповиза в формировании пострадиационного синдрома у больных раком слизистой оболочки полости рта // Рос. онкол. журнал. – 2001. – № 1. – С. 50–54.

7. Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях. Ред. Н.А. Юдаев. М.: Медицина, 1968. – 150 с.

8. Социально значимые заболевания населения России в 2010 году (Статистические материалы) / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. – М., 2011.

9. Хаитов Р.М. Иммунология. – М.: Изд-во «ГЭОТАР – Медиа», 2011. – 528 с.

10. Hillbertz N.S., Hirsch J.M., Jalouli J. Viral and molecular aspects of oral cancer // Anticancer Res. – 2012. – Vol. 32. – P. 4201–4212.

11. Honorato B., Alcalde J., Martinez-Monge R. TAK1 mRNA expression in the tumor tissue of locally advanced head and neck cancer patients // Gene Regul. Syst. Bio. – 2008. – Vol. 2. – P. 63–70.

References

1. Budovskiy A.I., Aleksakhina, Imyanitov E.N. Epidemiologiya i molekulyarnyy patogenez opukholey polosti rta i glotki // Vopr. onkologii. 2014. T. 60, no. 1. pp. 14–17.

2. Glushakov R.P., Proshin S.N., Tapilskaya N.M. Rol tireoidnykh gormonov v regulyatsii angiogeneza, kletochnoy proliferatsii i migratsii // Kletoch. transplantol. i tkanevaya inzheneriya. 2011. T. 6, no. 4. pp. 26–33.

3. Glushakov R.P., Proshin S.N., Tapilskaya N.M. Chastota vozniknoveniya opukholi molochnoy zhelezy pri indutsirovannom gipertireoze v eksperimente // Byul. eksperim. biol. i med. 2013. T. 156, no. 8. pp. 212–221.

4. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. Osobennosti paraneoplasticheskikh narusheniy tireoidnogo i glyukokortikoidnogo statusa u bolnykh s raznoy lokalizatsiey opukholi // Mezhdunar. zhurnal eksperimentalnogo obrazovaniya. URL: http://www.science.education.ru/106–c8016 (lfnf j,hfotybz 28.12.2012).

5. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M., Komarova E.F., Pogorelova Yu.A. Pervichnye opukholi i ikh metastazy v golovnoy mozg: osobennosti vliyaniya na status tireoidnykh gormonov i kortizola // Fundam. issled. 2014. no. 7. pp. 80–86.

6. Savina N.P. Rol timusa i gipotalamo-gipoviza v formirovanii postradiatsionnogo sindroma u bolnykh rakom slizistoy obolochki polosti rta // Ros. onkol. zhurnal. 2001. no. 1. pp. 50–54.

7. Sovremennye metody opredeleniya steroidnykh gormonov v biologicheskikh zhidkostyakh / Red. N.A. Yudaev. M.: Meditsina, 1968. 150 p.

8. Sotsialno znachimye zabolevaniya naseleniya Rossii v 2010 godu (Statisticheskie materialy) / Ministerstvo zdravookhraneniya i sotsial›nogo razvitiya Rossiyskoy Federatsii. M., 2011.

9. Khaitov R.M. Immunologiya. M.: Izd-vo «GEOTAR Media», 2011. 528 p.

10. Hillbertz N.S., Hirsch J.M., Jalouli J. Viral and molecular aspects of oral cancer // Anticancer Res. 2012. Vol. 32. pp. 4201–4212.

11. Honorato B., Alcalde J., Martinez-Monge R. TAK1 mRNA expression in the tumor tissue of locally advanced head and neck cancer patients // Gene Regul. Syst. Bio. 2008. Vol. 2. pp. 63–70.