

РОЛЬ ГИПЕР- И ГИПОФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЭНДОМЕТРИЯ

Запорожан В.Н., Холодкова Е.Л., Маринюк А.С.

Одеський національний медичний університет

Запорожан В.Н., Холодкова Е.Л., Маринюк А.С. Роль гипер- и гипофункции щитовидной железы в патогенезе злокачественных новообразований эндометрия // Украинський морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. - С. 44-46.

Рак эндометрия занимает одно из первых мест среди опухолей женских половых органов и в 65,5 % ассоциируется с патологией щитовидной железы. Анализ литературных данных показывает, что нарушение функции щитовидной железы является толчком для возникновения расстройств менструального цикла у женщин, в результате чего в эндометрии происходит постоянная взаимосвязь между эстрогенами и эстрогеновыми рецепторами. Показано, что как гипер- так и гипотиреоз могут быть провоцирующим моментом в развитии рака эндометрия, триггером как промоторного, так и генотоксического механизмов канцерогенеза.

Ключевые слова: рак эндометрия, дисфункция щитовидной железы, рецепторы эстрогенов

Запорожан В.М., Холодкова О.Л., Маринюк Г.С. Роль гіпер- та гіпофункції щитоподібної залози в патогенезі злоякісних новоутворень ендометрія // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. - С. 44-46.

Рак ендометрія посідає одне з перших місць серед пухлин жіночих статевих органів та в 65,5 % асоціюється з патологією щитоподібної залози. Аналіз літературних даних показує, що порушення функції щитоподібної залози є поштовхом для виникнення розладів менструального циклу у жінок, у результаті чого в ендометрії відбувається постійний взаємозв'язок між естрогенами та естрогеновими рецепторами. Показано, що як гіпер- так і гипотиреоз можуть бути провокувальним моментом у розвитку раку ендометрія, триггером як промоторного, так і генотоксичного механізмів канцерогенезу.

Ключові слова: рак ендометрія, дисфункція щитоподібної залози, рецептори естрогенів

Zaporozhan V.M., Kholodkova O.L., Maryniuk G.S. The role of the hyper- and hypofunction of thyroid gland in the pathogenesis of the malignant tumours of endometrium // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 1. - С. 44-46.

The cancer of endometrium takes one of the first places among the tumours of women's genital organs and in 65,5 % is associated with the pathology of thyroid gland. The analysis of literary data shows that the breach of function of thyroid gland is a shove for the origin of disorders of menstrual cycle for women, as a result there is permanent intercommunication between estrogens and estrogen receptors in endometrium. It is rotined that both hyper- and hypothyrosis may be a provocation in the development of the cancer of endometrium, triggering both promoter and genotoxic mechanisms of cancerogenesis.

Key words: cancer of endometrium, disfunction of thyroid gland, estrogen receptors

Актуальність проблеми полягає у тому, що рак ендометрія (РЕ) посідає одне з перших місць серед пухлин жіночих статевих органів та в 65,5 % асоціюється з патологією щитоподібної залози (ЩЗ) [1, 2].

Загальновідомо, що високий рівень естрогенів викликає розвиток проліферативних змін у ендометрії [1, 2]. Порушення функції щитоподібної залози може відігравати певну роль у цьому процесі, бо як гіпо-, так і гіпертиреоз можуть бути причиною хронічних ановуляцій, які провокують підвищення секреції яєчникових андрогенів. Далі до процесу залучаються ферменти метаболізму естрогенів, поміж яких ключову роль відіграє ароматаза, яка каталізує перетворення андрогенів у естрогени [3].

Відомо також, що активність ароматази вище у малігнізованому, ніж у нормальному епітелії [4]. Збільшення активності ароматази, обумовлене змінами на рівні транскрипції, трансляції або післятрансляційної модифікації, також може спонукати до локальної гіперестрогенії та спричинити паракринний вплив на клітини, що

мають естрогенні рецептори (ER). В такому випадку, продукція естрогенів у тканині новоутворення є стимулом до прогресії [5].

У патогенезі раку ендометрія значну роль також відіграють такі ферменти, як гідроксилази, у зв'язку з тим, що під впливом цих ферментів (CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1) естрогени перетворюються на катехолестрогени [6]. У свою чергу катехолестрогени, утворені в результаті гідроксилювання, здатні функціонувати як сигнальні молекули, діючи через ER, або дати початок реактивним хінонам, що може призвести до окислюваних пошкоджень ДНК [7]. Порушення функції щитоподібної залози, а саме гіперфункція, у даному випадку також грає певну роль, оскільки існують дані, що гіпертиреоз супроводжується зростанням активності 2 гідроксилаз, що призводить до прискорення утворення катехолестрогенів (2гідроксиестрогену та 2 гідроксиестрадіолу) [8]. Збільшення ж концентрації гідроксилюваних естрогенів (катехолестрогенів), в свою чергу, є підвищеним ризиком для злоякісних новоутворень, у зв'язку з тим,

що вони здатні самостійно оказувати ДНК-пошкоджуючу дію [9] і, таким чином, моделювати генотоксичний механізм канцерогенезу. Проте, не слід також вилучати і їх значення у промоторному механізмі канцерогенезу, тому що вони здатні взаємодіяти з ER [10], і цей механізм у теперішній час до кінця не досліджений.

Зважаючи на той факт, що ER присутні як у нормальному, так і в малігнізованому епітелії ендометрія [10], на відміну від ароматази, активність якої зростає вже в малігнізованому епітелії [8], можна передбачити, що в патогенезі онкологічних захворювань ендометрія головне місце належить ER, і саме завдяки їх активації виникають проліферативні зміни в ендометрії, а подальше залучення до процесу ферменту ароматази спонукає вже до злоякісного перетворення гіперплазованого ендометрія. У процесі проліферації збільшується кількість мутацій у структурі генів [7, 9]. Таким чином, можливо передбачити, що мутаційні зміни відбуваються і в структурі самого гена ароматази (CYP19), що безперечно слід досліджувати у зв'язку з важливою роллю цього ферменту в патогенезі PE.

Що стосується ER, особливо важливо брати до уваги їх роль у жінок з патологією щитоподібної залози, бо якщо звернутися до особливостей патогенезу гіпер- та гіпотиреозу, можна дійти висновку, що як при гіпер-, так і при гіпофункції щитоподібної залози, як наслідок, розвивається гіперпролактинемія [11, 6]. У жінок з гіперпролактинемією відмічають аменорею, опсоаменорею, олигоаменорею, ановуляцію, недостатність функції жовтого тіла [12, 13, 14, 15]. Тобто існує прямий взаємозв'язок між концентрацією пролактину (ПРА) і виникненням порушень менструального циклу. Відомо, що стійкі порушення овуляції - ознака, що характерна більшості хворих з гіперпластичними процесами та раком ендометрія. Незважаючи на причину ановуляції (персистенція фолікула або фолікулів, чи їх атрезія), послідовність змін, що виникають в ендометрії, однакова. Це пов'язано з тим, що хоча порушення овуляції за типом атрезії фолікулів супроводжується зниженням рівня естрогенів, у відповідь на це відбувається стимуляція секреції гонадотропінів, які стимулюють ріст нових фолікулів у яєчниках, що знову призводить до підвищення рівня естрогенів у організмі жінки. Таким чином, при атрезії фолікулів відбувається хвилеподібна секреція естрогенів, що не сягає високого рівня, проте існує тривалий час. Саме це дає поштовх до виникнення гіперплазії ендометрія [4]. Тобто, поряд з «фактором дози» суттєву роль грає «фактор часу» естрогенного впливу на ендометрій [11].

Беручи до уваги вищесказане, можна зробити висновок, що порушення функції щитоподібної залози є поштовхом для порушень менструального циклу у жінок, у результаті чого в ендометрії відбувається постійний взаємозв'язок між естрогенами та ER. Тривале продовження цього взаємозв'язку призводить до виникнення мутацій у структурі генів [10].

Підтвердження рецепції стероїдів у нормальному епітелії в дуже низькій кількості та збільшення цього показника у пухлинах дають змогу висловити припущення про те, що рецептори активізуються у процесі втрати клітинами диференціювання. Однак ця втрата повинна бути достатньо помірною, оскільки існують дані, що у низькодиференційованих новоутвореннях рецептори, як правило, не визначаються [8].

Це наптовхує на висновок про те, що у низькодиференційованих пухлинах промоторний механізм канцерогенезу вже не спостерігається, і функціонує лише генотоксичний. При цьому, можливо, генотоксичний механізм пригноблює промоторний, і це можна розцінювати як компенсаторну реакцію організму з метою запобігання подальшому прогресуванню мутацій.

Відомо, що за відсутності гормонорецепторів у пухлині, прогноз менш сприятливий та ризик виникнення рецидивів вищий [16]. У ряді досліджень відображено, що в рецептор-негативних пухлинах проліферація пухлинних клітин відбувається в 10 разів активніше [17]. Це свідчить про високу активність патологічного процесу і, ймовірно, про наявність стабільних порушень у геномі. У рецептор-позитивних пухлинах естроген теж стимулює процеси проліферації, але вони не досягають рівня, властивого рецептор-негативним пухлинам [9, 18], що ще раз вказує на підвищення активності ароматази в рецептор-негативних новоутвореннях ендометрія, яка підсилює розвиток онкологічного процесу. Це відбувається у зв'язку з тим, що гормони (зокрема, естроген), утворені під впливом ароматази з андрогенів, або їх деривати (катехolestрогени чи їх вільнорадикальні метаболіти хінони та семіхінони) здатні чинити безпосередню ДНК-пошкоджувальну дію. Якщо ж простежити весь шлях метаболізму стероїдних гормонів, то можна виявити ще й те, що при подальшому зв'язуванні хінонів з гуанином, утворюються кон'югати, які відокремлюються від ДНК. Ділянка ДНК, що залишається після цих перетворень, у процесі реплікації може піддаватися точковим мутаціям. Додатково хінони здатні знову відновлюватися з утворенням генотоксичного 4-гідроксиестрадіолу. Останній у поєднанні з 3,4-естрадіол-хіноном бере участь у редокс-циклі, в ході якого утворюються вільні радикали і, як наслідок, спостерігається додаткове пошкодження ДНК [19, 10].

Узагальнюючи вищесказане, можна зробити загальний висновок, що як гіпер- так і гіпотиреоз можуть бути провокувальним моментом у розвитку PE, тригером як промоторного так і генотоксичного механізмів канцерогенезу. Проте наявні відомості ще недостатньо підтвержені дослідним шляхом і, враховуючи той факт, що рак ендометрія нині прогресує, займаючи перше місце серед пухлин жіночих статевих органів, необхідно більш детально досліджувати цю проблему. Велике значення, при цьому, має

дослідження генотоксичної дії ферментів та стероїдних гормонів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Albers J.R. Abnormal uterine bleeding / J.R. Albers, S.K. Hull, R.M. Wesley // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 69, № 8. – P. 26.
2. Пашков В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе гиперпластических процессов эндометрия / В.М. Пашков, В.А. Лебедев, В.М. Коваленко // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2006. – Т. 5, № 3. – С.51 – 59.
3. Potential for Estrogen Synthesis and Action in Human Normal and Neoplastic Thyroid Tissues / L. D.Valle, A. Ramina, S. Vianello [et al.] // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* – 1998. – Vol. 83, № 10. – P.37.
4. Активность ароматазы, тканевое содержание эстрогенов и особенности течения рака тела матки / Л.М Берштейн, А.Е. Чернобровкина, В.Б. Гамаюнова [и др.] // *Вопр. онкол.* – 2003. – Т. 49, № 1. – С.55-59.
5. Regulation of aromatase expression in estrogen-responsive breast and uterine disease: from bench to treatment / S.E Bulun, Z. Lin, S. Amin [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2005. – Vol. 57. – P.359–383.
6. Кузнецова И.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде / И.В.Кузнецова, М.В. Томилова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2006. – Т. 5, № 4. – С.58–63.
7. Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome P450 isoforms / A.J. Lee, M.X. Cai, P.E. Thomas [et al.] // *Endocrinology.* – 2003. – Vol.144, № 6. – P.82–98.
8. Expression analysis of estrogen-metabolizing enzymes in human endometrial cancer / T. Smuca, R. Ruprecht, J. Sinkovec [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2006. – Vol. 24, № 8. – P.114–117.
9. Shigeaki K. Function of Estrogen Receptor (ER) in Gene Expression / K. Shigeaki // *Japanese Journal of Clinical Oncology.* – 2009. – Vol. 3, № 7. – P.21-22.
10. Simpson E.R. Aromatase and the Regulation of Estrogen Biosynthesis – Some New Perspectives / E.R. Simpson, S.R. Davis // *Endocrinology.* – 2001. – Vol. 14, № 2. – P.589–594.
11. Барроу Д.Н. Щитовидная железа и репродукция / Д.Н. Барроу: [Пер. с англ./ под ред.: С.К. Йена, Р.Б. Джаффе]. – М.: Медицина, 1998. – С.587 – 616 (Репродуктивная эндокринология).
12. Болезни органов эндокринной системы : руководство для врачей / [под ред. И.И. Дедова]. – М.: Медицина, 2000. – С.568.
13. Прилепская В.Н. Гипофизарнотиреоидная система у больных с нарушениями менструальной функции / В.Н. Прилепская, Т.А. Лобова // *Акуш. и гинекол.* –1991. – Т. 8, № 3. – С.58.
14. Чернуха Г.Е. Аденоматозная и железистая гиперплазия эндометрия в репродуктивном возрасте (патогенез, клиника, лечение): автореф. дис. на получение ученой степени докт. мед. наук.: спец. 14.01.32 / Г.Е Чернуха. – М., 1999. – 40 С..
15. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium / L. Deligdisch // *Mol. Pathol.* – 2000. – Vol. 10, № 2. – P.285–294.
16. Estrogen-metabolizing gene polymorphisms in the assessment of female hormone-dependent cancer risk / O. N. Mikhailova, L.F. Gulyaeva, A.V. Prudnikov [et al.] // *J. Pharmacogenomics.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P.189–193.
17. Novel mutations in the estrogen receptor messenger RNA in human breast cancers / L. C. Murphy, M. Wang, A. Coutt, H. Dotzlaw // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* –1996. –Vol. 81, № 5. – P.420-427.
18. Apoptosis related proteins and steroid hormone receptors in normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium / O. Bozdogan, P. Atasoy, S. Erakul [et al.] // *Int. Gynecol. Pathol.* – 2002. – Vol.22, № 4. – P.375– 382.
19. Expression of aromatase, estrogen receptors, and their coactivators in patients with endometrial cancer / N.D. Nezza, L.A. Salmonsens [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2006. – Vol. 86, №. 7. – P.469–472.

Надійшла 12.10.2010 р.

Рецензент: проф. В.І.Лузін