
КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК: 618.14-006.6+616-007.61]-008.9:612.621.31

ОСОБЕННОСТИ ГОРМОНАЛЬНО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ И РАКОМ ЭНДОМЕТРИЯ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

А.Л. Чернышова^{1,3}, Л.А. Коломиец^{1,2}, Н.В. Юнусова^{1,2}, Е.В. Шаншашвили¹

Томский НИИ онкологии¹

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск²

Национальный исследовательский Томский политехнический университет³

634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: alacher@list.ru¹

Проведено изучение состояния гормонального и энергетического статуса у 168 больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия. Проведена сравнительная характеристика гормонального статуса (ЛГ, ФСГ, эстроген, прогестерон, тестостерон, пролактин, сексстероидсвязывающий глобулин), энергетического статуса (лептин, грелин, инсулин), состояния углеводного и липидного обменов у больных с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома и без него. У больных с метаболическим синдромом изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием гиперэстрогении – в 72 %, гипертестостеронемии – в 65 %, гиперинсулинемии – в 81 %, гиперлептинемии – в 68 % случаев. Отмечается повышение базального уровня лютеинизирующего гормона, пролактина, индекса ЛГ/ФСГ, снижение содержания ФСГ и прогестерона. Выявлены значительные изменения углеводного и липидного обменов. Описаны возможные механизмы гормональных воздействий, лежащих в основе патологических процессов в эндометрии.

Ключевые слова: эндометрий, гиперплазия, инсулинорезистентность, лептин, гормональный баланс, энергетический обмен.

HORMONAL AND ENERGETIC CHANGES IN PATIENTS WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA AND ENDOMETRIAL CANCER

A.L. Chernyshova^{1,3}, L.A. Kolomiets^{1,2}, N.V. Yunusova^{1,2}, E.V. Shanshashvili¹

Tomsk Cancer Research Institute¹,

Siberian State Medical University, Tomsk²,

National Research Tomsk Polytechnic University³

5, Kooperativny str., 634009-Tomsk, Russia, e-mail: alacher@list.ru¹

Hormonal and energetic status was studied in 168 patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. The comparative analysis of hormonal status (LH, FSH, estrogen, progesterone, testosterone, prolactin, SHBG), energetic status (leptin, grelin, insulin) and the assessment of lipid and carbohydrate metabolisms were carried out for patients with proliferative processes in the endometrium with the evidence of metabolic syndrome and without it. The study showed that the changes in hormonal status were characterized by a high frequency of disturbances with development of hyperestrogenemia (72 %), hypertestosteronemia (65 %), hyperinsulinemia (81 %) and hyperleptinemia (68 %). Moreover, the LH level and LH/FSH index were increased and FSH and progesterone levels were decreased. Significant changes in both carbohydrate (hyperinsulinemia, insulin resistance) and lipid (hypercholesterolemia, hypertriglyceridemia) metabolisms were revealed. The mechanisms of hormonal correlations that underlie pathological endometrial process were described.

Key words: the endometrium, hyperinsulinemia, insulin resistance, leptin, hormonal balance, energetic balance.

В течение последних двух десятилетий во всем мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению частоты развития гормонозависимых опухолей, в том числе рака эндометрия (РЭ) [8, 11]. В России за этот период заболеваемость РЭ увеличилась в 2 раза, составляя 28,5 случая на 100 тыс. населения [1, 10]. Согласно современным представ-

лениям, ожирение является независимым фактором риска развития гиперпластических процессов и рака эндометрия. По данным ряда авторов, риск возникновения рака эндометрия на фоне метаболического синдрома (МС) возрастает в 2–3 раза [3, 5, 22]. Это обусловлено усугублением инсулино- и лептинорезистентности, возрастанием продукции

андрогенов яичниками, формированием стойкой ановуляции и, как следствие, – прогрессированием патологических изменений в эндометрии [6, 11].

Повышение уровня лептина в крови, как правило, коррелирует с массой тела и в этом смысле вряд ли имеет самостоятельное значение, однако известна способность этого гормона, продуцируемого жировой тканью, препятствовать овуляции и выработке прогестерона в яичниках [13]. Механизмами, опосредующими влияние МС на развитие рака эндометрия, являются способность инсулина стимулировать активность ароматазы, повышать активность инсулиноподобных факторов роста и подавлять экспрессию ИФР-связывающих белков в ткани эндометрия, усиливать стероидогенез в яичниках, снижать в печени продукцию глобулина, связывающего половые стероиды [7, 15]. Комплексный подход с учетом сложных взаимоотношений стероидных, гипоталамических и метаболических гормонов позволит углубить представление об эндокринных факторах, способствующих возникновению гиперпластических процессов и РЭ [3, 21]. Кроме того, вопрос о частоте МС у больных раком эндометрия смыкается с рядом практических проблем (вопросы диагностики, особенности клинического течения, выбор тактики и эффективности лечения). По данным ряда авторов, у больных с пролиферативными процессами эндометрия с МС отмечается худшая эффективность гормонотерапии за счет изменений рецепторного статуса [23, 26].

Целью исследования явилось изучение особенностей гормонального и энергетического статуса у больных с пролиферативными процессами в эндометрии на фоне метаболического синдрома.

Материал и методы

Были проанализированы результаты обследования 168 пациенток с пролиферативными процессами в эндометрии. В первую группу включены 88 пациенток с гистологически верифицированным диагнозом аденокарциномы эндометрия. Вторую группу составили 80 пациенток с гиперпластическими изменениями в эндометрии. В зависимости от наличия МС пациентки 1-й и 2-й групп были разделены на 2 подгруппы: с наличием метаболического синдрома (1а и 2а) и без него (1б и 2б).

Наличие МС определяли по рекомендациям IDF (International Diabetes Federation, 2005), обязательным критерием которого является цен-

тральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин – у европеоидной расы) в сочетании как минимум с двумя из 4 факторов: повышение триглицеридов более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии; снижение липопротеидов высокой плотности менее 1,29 ммоль/л у женщин или наличие в анамнезе специфического лечения; повышение АД: систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст. или антигипертензивная терапия; повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет 2-го типа.

Всем больным проводилось антропометрическое обследование по схеме: измерение роста, массы тела, окружности талии и окружности бедер с целью выявления особенностей клинических проявлений метаболического синдрома. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$. Степень тяжести ожирения определялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1997), за ожирение принимаются значения ИМТ больше или равное 30 кг/м². Характер распределения жира определялся путем подсчета соотношения ОТ/ОБ. При значениях $ОТ/ОБ \leq 0,85$ ожирение расценивалось как гиноидное (глютеофemorальное), при $ОТ/ОБ \geq 0,85$ – как андронидное (абдоминальное). Проводилось определение сагиттального диаметра, расчет показателей объемов (л) и массы тела (кг) общей жировой ткани (ОЖТ), висцеральной (ВЖТ), подкожной жировой ткани (ПЖТ).

Оценивалась экстрагенитальная патология: заболевания сердечно-сосудистой системы, наличие различных эндокринопатий, болезни гепатобилиарной системы, желудочно-кишечного тракта. Исследование углеводного обмена проводилось путем определения уровня инсулина натощак, глюкозы крови натощак глюкозооксидазным методом на анализаторе «THERMO LABSYSTEMS». Исследование липидного обмена – определение уровня холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП) – проводилось на биохимическом многоканальном анализаторе «Конелаб 20». Гормональные исследования – определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПрЛ), эстрадиола (Е2), тестостерона, прогестерона, инсулина, лептина, грелина, уров-

ня сексстероидсвязывающего глобулина (SHBG) – проводились методом иммуноферментного анализа. Концентрацию гормонов определяли с помощью методов радиоиммунного анализа и иммунорадиометрического анализа с использованием коммерческих наборов фирмы «CIS Bio Int.» (Франция) и «Immunoteh» (Чехия). Подсчет радиоактивности полученных проб осуществляли на гамма-счетчике «Clini Gamma» (LKB, Швеция). Статистическая обработка проводилась с использованием пакета прикладных программ «Excel 2000», «Statistica 6.0».

Результаты исследования

Средний возраст больных в сравниваемых группах значительно не различался и составил $52,12 \pm 0,64$ и $54,21 \pm 0,89$ года соответственно. Первую «а» группу составили 48 больных РЭ с метаболическим синдромом, среднее значение ИМТ составило $40,01 \pm 6,95$; 16 группу – 40 больных РЭ без метаболического синдрома, среднее значение ИМТ – $25,75 \pm 1,50$. Во 2а группе ИМТ составил $36,75 \pm 9,5$, во 2б – $25,9 \pm 0,54$.

При анализе антропометрических показателей было выявлено, что в 1а и 2а группах показатели массы тела и ИМТ были значимо выше, чем в группах сравнения (табл. 1). Значения сагиттального диаметра, окружности талии, окружности бедер были также значимо выше, чем в группах без МС ($p < 0,001$). При расчете объемов ОЖТ (ВЖТ и ПЖТ), массы ОЖТ и безжировой ткани выявлено,

что эти показатели были также значимо выше в группах пациенток с РЭ и ГП на фоне МС. Кроме того, выявлено, что у 82 % пациенток 1а и 2а групп характер распределения жира был преимущественно абдоминальный – индекс ОТ/ОБ равнялся 0,89 и 0,86 соответственно.

Таким образом, установлено, что в группах 1а и 2а все антропометрические параметры значительно превосходили норму, ожирение имело преимущественно абдоминальный характер и проявлялось увеличением как висцеральной, так и подкожной жировой ткани. По характеру ожирение отличалось одновременно протекающими гипертрофическим и гиперпластическим ростом жировой ткани. Выявлено, что все пациентки с РЭ и ГП на фоне МС страдали ожирением различной степени, причем в группе ГП с МС превалировала II и III степень ожирения, тогда как в группе РЭ с МС в основном наблюдались I и II степени ожирения. Лишь у малой части пациенток с ГП и РЭ без МС также имелось ожирение – 33 % и 30 % соответственно. У всех больных РЭ и ГП с МС отмечалась ГБ разной степени выраженности, причем в группе РЭ с МС преимущественно II и III стадия, а в группе ГП без МС чаще наблюдалась I стадия. Кроме того, все больные 1а и 2а групп имели нарушения углеводного обмена – инсулинорезистентность – 46,4 % и 55 % соответственно или сахарный диабет – 53,6 % и 45 % соответственно.

При анализе метаболического статуса в сравниваемых группах выявлено, что содержание

Таблица 1

Результаты антропометрических показателей

Показатель	Группы больных			
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
Рост, м	$166,11 \pm 3,5$	$165,52 \pm 5,7$	$165,87 \pm 1,9$	$164,67 \pm 9,2$
Масса тела, кг	$105,45 \pm 17,54^*$	$75,73 \pm 8,3$	$97,76 \pm 5,9^{**}$	$67,8 \pm 6,1$
ИМТ	$40,01 \pm 6,95^*$	$25,75 \pm 1,5$	$36,75 \pm 9,5^{**}$	$25,9 \pm 0,54$
ОТ, см	$115,12 \pm 7,2^*$	$77,64 \pm 8,5$	$105,86 \pm 8,1^{**}$	$75,8 \pm 8,9$
ОБ, см	$128,6 \pm 7,2^*$	$98,8 \pm 6,3$	$122,84 \pm 5,7$	$98,9 \pm 0,65$
ОТ/ОБ	0,89	0,78	0,86	0,76
СД, см	$28,54 \pm 0,98^*$	$15,85 \pm 2,4$	$26,56 \pm 6,5^{**}$	$15,56 \pm 4,8$
Объем ОЖТ, л	$41,13 \pm 7,9^*$	$9,87 \pm 6,6$	$39,15 \pm 7,9^{**}$	$8,98 \pm 2,7$
Объем ВЖТ, л	$9,36 \pm 2,54^*$	$0,08 \pm 5,8$	$7,91 \pm 7,5^{**}$	$0,06 \pm 8,5$
Объем ПЖТ, л	$31,77 \pm 7,2^*$	$9,79 \pm 5,2$	$31,24 \pm 2,34^{**}$	$8,92 \pm 8,2$
Масса ОЖТ, кг	$37,96 \pm 9,63^*$	$9,11 \pm 8,65$	$36,13 \pm 5,2^{**}$	$8,28 \pm 2,14$
Масса безжировой ткани, кг	$67,49 \pm 5,98$	$66,62 \pm 6,8$	$61,63 \pm 7,71$	$59,52 \pm 6,65$

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; ** – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС.

Таблица 2

Характеристика метаболического статуса в сравниваемых группах

Показатель	Группы больных			
	Рак эндометрия		Гиперпластические процессы	
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
ХС, ммоль/л	6,45 ± 0,99*	4,45 ± 0,86	5,73 ± 0,32	4,12 ± 0,99
ТГ, ммоль/л	2,32 ± 0,65*	0,81 ± 1,10	1,96 ± 0,57**	0,68 ± 0,67
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,12 ± 0,89	1,54 ± 0,97	1,21 ± 0,43	1,32 ± 0,45
ХС-ЛПНП, ммоль/л	4,51 ± 0,99*	2,65 ± 1,11	3,58 ± 0,66	3,02 ± 0,51
Гликемия натощак, ммоль/л	5,90 ± 0,75*	3,46 ± 0,75	4,80 ± 0,63	3,60 ± 0,89

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; ** – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС (p<0,05).

холестерина у больных раком эндометрия на фоне метаболического синдрома было достоверно выше по сравнению с больными РЭ без МС и пациентками с ГП в эндометрии на фоне метаболического синдрома (p=0,015) (табл. 2).

Для больных РЭ и ГП на фоне метаболического синдрома характерны значительные нарушения липидного обмена, которые характеризуются более высокими показателями содержания в сыворотке крови атерогенных фракций липидов (холестерин, ХС-ЛПНП) и низкими показателями антиатерогенных фракций (ХС-ЛПВП). Увеличение уровня гликемии натощак в исследуемых группах является фактором риска развития нарушений углеводного обмена. У больных с ГП на фоне метаболического синдрома выявлены аналогичные, но менее выраженные изменения.

Анализ особенностей гормонального статуса показал, что у больных РЭ и ГП с метаболическим синдромом гипертестостеронемия отмечалась в

65 %, гипопрогестеронемия – в 71 %, гиперпролактинемия – в 58 % случаев. Кроме того, у них отмечено повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ, снижение уровня ФСГ по сравнению с больными без МС (табл. 3). При этом уровень эстрадиола был выше в группе ГП на фоне метаболического синдрома по сравнению с РЭ. Наибольшие показатели уровня секстероидсвязывающего глобулина были выявлены в группах больных РЭ без МС, а наименьшие – в группе РЭ с МС.

При анализе уровня гормонов энергетического статуса выявлено, что для больных РЭ и ГП на фоне метаболического синдрома характерна высокая частота гиперинсулинемии, гиперлептинемии, при этом отмечался большой диапазон колебания лептина внутри группы РЭ на фоне метаболического синдрома: от 21,65 до 120,67 нг/мл (табл. 4). Содержание грелина натощак в сравниваемых группах значимо не различалось.

Таблица 3

Характеристика гормонального статуса в сравниваемых группах

Показатель	Группы больных			
	Рак эндометрия		Гиперпластические процессы	
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
ЛГ, ЕД/мл	21,3 ± 3,6	14,31 ± 3,30	17,43 ± 4,81**	10,98 ± 3,80
ФСГ, ЕД/мл	40,93 ± 0,59*	62,15 ± 1,50	52,43 ± 5,87	58,90 ± 23,92
ЛГ/ФСГ	0,39 ± 0,035*	0,24 ± 0,069	0,29 ± 0,012	0,25 ± 0,05
ПрЛ, нг/мг	7,20 ± 1,19*	4,75 ± 3,34	9,85 ± 2,70	7,88 ± 2,76
Эстрадиол, нмоль/л	174,29 ± 20,35	172,90 ± 32,70	187,21 ± 4,98	165,60 ± 8,44
SHBG, нмоль/л	44,90 ± 7,73*	81,60 ± 11,76**	51,80 ± 8,95	58,90 ± 7,58
Прогестерон, нг/мл	0,525 ± 0,51***	0,55 ± 0,41***	0,95 ± 0,54	1,0 ± 0,18
Тестостерон, нг/мл	1,74 ± 1,17*	1,07 ± 0,17	1,70 ± 1,60**	0,56 ± 0,12

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; ** – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС; *** – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП с МС.

Таблица 4

Уровень гормонов метаболического баланса в сравниваемых группах

Показатель	Группы больных			
	Рак эндометрия		Гиперпластические процессы	
	1а (n=48)	1б (n=40)	2а (n=42)	2б (n=38)
Инсулин, мМЕ/мл	35,25 ± 0,29*	14,49 ± 0,56	29,83 ± 0,39	14,82 ± 0,19
Лептин, нг/мл	87,45 ± 0,65	16,81 ± 2,10**	72,56 ± 0,77	15,68 ± 0,67
Грелин, нг/мл	105,11 ± 0,79	104,54 ± 0,88	106,23 ± 0,45	105,32 ± 0,89

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с РЭ без МС; ** – различия статистически значимы по сравнению с пациентками с ГП без МС (p<0,05).

Обсуждение

В исследовании были изучены антропометрические особенности больных с ГП и РЭ на фоне метаболического синдрома. Установлено, что ожирение имеет преимущественно абдоминальный характер и проявляется увеличением висцеральной и подкожной жировой ткани. По характеру ожирение отличалось гипертрофическим и гиперпластическим ростом жировой ткани. Полученные результаты согласуются с рядом публикаций, в которых показано, что у больных РЭ на фоне МС, ожирение имеет преимущественно абдоминальный характер [20]. Вероятнее всего, эффекты ожирения андронидного типа связаны с большим накоплением висцерального жира, который является метаболически активной тканью, вырабатывающей ряд гормонов и биологически активных веществ, обладающих эндокринным, паракринным и аутокринным действием [19].

У большинства больных РЭ за счет повышения активности гипоталамуса наблюдаются нарушения в гормональной и энергетической системах [2, 17]. Согласно полученным данным, показатели гормонального статуса у пациенток с ГП и РЭ на фоне метаболического синдрома значительно отличаются от аналогичных параметров при его отсутствии. Изменения гормонального статуса характеризуются высокой частотой нарушений с развитием гиперэстрогении, гипопрогестеронемии, гипертестостеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии. Отмечается повышение базального уровня ЛГ, индекса ЛГ/ФСГ и снижение содержания ФСГ. Гиперэстрогения у пациенток на фоне МС обусловлена более активным метаболизмом половых стероидных гормонов в жировой ткани вследствие усиления периферической конверсии эстрогена, а также за счет снижения выработки сексстероидсвязывающего глобулина в печени

[4, 25]. Кроме того, при МС за счет избыточной массы тела происходит усиление внегонадного образования эстрогена из андрогенов и ингибирование циклической секреции ЛГ. Об относительной гиперэстрогении у больных РЭ и ГП с МС свидетельствует достаточно выраженное снижение уровня прогестерона, что подтверждается ранее полученными данными [10]. Повышение уровня эстрогенов и, прежде всего, неактивной фракции эстрогена приводит к гиперсенситизации аденогипофиза по отношению к люлиберину, увеличивает продукцию гипоталамусом и самого люлиберина, вследствие чего повышается уровень ЛГ, нарушается соотношение ЛГ/ФСГ, возникает относительная недостаточность ФСГ, что приводит к повышению продукции андрогенов и нарушению фолликулогенеза [3, 21]. Нарушение стероидогенеза, изменение уровня ЛГ и SHBG вызывают также и гипертестостеронемия за счет повышения свободного тестостерона крови при нормальной секреции кортизола и АКТГ на фоне МС [15].

По данным литературы, патогенез МС может быть представлен как последовательность изменений в жировой ткани, печени и мышцах в отличие от существовавшей ранее концепции, отводившей основную роль интраабдоминальной жировой ткани [21]. Полученные данные свидетельствуют, что у пациенток с пролиферативными процессами на фоне МС отмечается значительное повышение уровня атерогенных фракций липидов (ХС, ХС-ЛПНП). Активность липосинтетических ферментов обуславливает развитие триглицеридемии. Наиболее значительным изменениям в липидном обмене у женщин с МС подвергается фракция холестерина, как регулятора жидкости биослоя клеток, усиливается микросвязь биослоя [8]. Встраивание холестерина в мембраны клеток вызывает изменение их структуры и активности ферментов [3]. Печень, получая усиленный при-

ток жирных кислот, вероятно, продуцирует более значительные количества липопротеинов очень низкой плотности и ингибирует действие инсулина в инсулиночувствительных тканях, что, в свою очередь, приводит к усугублению инсулинорезистентности [9, 12].

У пациенток с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне МС отмечено изменение не только липидного спектра крови, но и углеводного обмена. По данным литературы, в этом процессе доминирующая роль принадлежит неферментативному аутоокислительному гликолизированию и окислительному стрессу [18, 24]. У пациенток с МС отмечена выраженная инсулинорезистентность и, как ее следствие, гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность развивается последовательно, сначала в печени и мышцах, и только при накоплении большого количества липидов в адипоцитах, увеличении их размеров происходит развитие инсулинорезистентности в жировой ткани [27]. Выявленное нарастание уровня инсулина и инсулинорезистентности происходит параллельно с увеличением индекса массы тела и абдоминального типа ожирения и, возможно, является причиной повышения уровня тестостерона и лептина. Известно, что гиперинсулинемия обуславливает нарушения секреторной динамики ЛГ, что подтверждается наличием инсулиновых рецепторов в гипофизе и стимуляцией секреции гонадотропинов в ответ на введение инсулина [14]. Состояние гиперинсулинемии вызывает преждевременную блокаду роста фолликулов, приводя к хронической ановуляции, а стимулирующее взаимодействие инсулина с ЛГ является одним из ключевых параметров пролиферации эндометрия [11]. Кроме того, гиперсекреция ЛГ и инсулина приводит к дисрегуляции андроген-продуцирующих ферментов и повышению выработки андрогенов яичниками и надпочечниками, с развитием гипертестостеронемии и дегидроэпиандростеронемии [27].

Исследования последних лет позволили идентифицировать инсулинозависимый гормон – лептин, уровень которого в значительной степени коррелирует с тяжестью метаболических расстройств. В настоящее время исследуются механизмы влияния лептина на формирование пролиферативных процессов в эндометрии [13]. В большинстве случаев при МС уровень лептина повышен, что наблюдалось и в нашем исследовании. Одной из

причин лептинорезистентности, помимо дефектов рецепторов лептина и аномалий в структуре связывающего транспортного белка, может быть нарушение прохождения лептина в гипоталамус на уровне гематоэнцефалического барьера [9]. В современной литературе существуют противоречивые данные о взаимодействии лептина с гормонами репродуктивной системы, однако большинство авторов считают, что эстрогены и пролактин стимулируют выработку лептина, а андрогены ее тормозят [3, 16]. Роль лептина в патогенезе пролиферативных процессов в эндометрии дискутируется. В проведенном нами исследовании, показано, что в патогенезе пролиферативных процессов на фоне МС лептин играет существенную роль, вероятно, оказывая прямое воздействие на рецепторы лептина в яичниках, либо опосредованно через влияние лептина на метаболические нарушения и инсулинорезистентность. Повышение уровня лептина в крови при МС взаимосвязано с увеличением атерогенных фракций липидов и снижением ХС-ЛПВП. Это свидетельствует о возможности прямого влияния лептина на метаболизм углеводов и жиров. Взаимосвязь гиперлептинемии и гипертриглицеридемии характеризует энергетический резерв жировой ткани, основного источника синтеза лептина и триглицеридов в организме, так как синтез лептина в адипоцитах непосредственно связан с содержанием в них триглицеридов [4].

Таким образом, состояние гормонального гомеостаза и энергетического баланса у больных раком эндометрия и гиперпластическими процессами на фоне МС характеризуется высокой частотой нарушений с развитием состояния гипертестостеронемии, гипопрогестеронемии, гиперинсулинемии, гиперлептинемии, инсулинорезистентности, гиперхолестеринемии, гипертриглицеридемии, что свидетельствует о наличии гормонально-метаболических параллелей у больных с пролиферативными процессами эндометрия на фоне МС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артымук Н.В., Гуляева Л.Ф. Молекулярно-генетические аспекты рака эндометрия у женщин с нейроэндокринными нарушениями // Сибирский онкологический журнал. 2007. Прил. № 1. С. 5–8.
2. Белякова Н.А., Мазурова В.И. Ожирение. СПб., 2003. 231 с.
3. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000. 172 с.
4. Бочкарева Н. В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки в патогенезе рака эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 3. С. 86–93.

5. Бочкарева Н. В., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л. Нужна ли реабилитация больным с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома? // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 5. С. 71–77.
6. Гинзбург М.М., Крюков Н.Н. Ожирение. М., 2002. 128 с.
7. Глазкова О.Л., Топольская И.В., Подзолкова Н.М. Динамика метаболического синдрома у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. М., 2002. С. 146–147.
8. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. 2004. № 1. С. 3–9.
9. Демидова Т.Ю., Аметов А.С., Селиванова А.В. Нейрогуморальные аспекты регуляции энергетического обмена // Терапевтический архив. 2004. № 12. С. 75–78.
10. Задонченко В.С., Адашева Т.В., Демичева О.Ю., Порывкина О.Н. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium Medicum. 2005. Т. 7, № 9. С. 725–733.
11. Кобалава Ж.Д., Толкачева В.В. Метаболический синдром: принципы лечения // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 7. С. 451–458.
12. Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Крицкая Н.Г., Бочкарева Н.В. Клинико-морфо-биохимические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия. Томск, 2003. 114 с.
13. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. Томск, 2010. 226 с.
14. Кузнецова И.В., Томилова М.В. Патогенез гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2006. Т. 5, № 4. С. 58–63.
15. Кучер А.Г., Смирнов А.В., Каюков И.Г. Лептин – новый гормон жировой ткани: значение в развитии ожирения, патологии сердечно-сосудистой системы и почек // Нефрология. 2005. Т. 9, № 1. С. 9–19.
16. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х. Применение низкомолекулярного гепарина при тромбофилических состояниях в акушерской практике // Русский медицинский журнал. 2005. Т. 13, № 17. С. 1130–1138.
17. Никитина В.П. Состояние эндокринной системы у больных раком тела матки: Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. Ростов-на-Дону, 2005. 41 с.
18. Прилепская В.Н., Цаллагова Е.В. Практическая гинекология: клинические лекции: Лечение ожирения как аспект улучшения демографической ситуации // Consilium Medicum. 2007. Т. 9, № 6.
19. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Винтисенко С.И., Бочкарева Н.В., Чернышова А.Л. Активность протеасом и содержание ростовых факторов при раке почки, мочевого пузыря и эндометрия // Российский онкологический журнал. 2010. № 1. С. 23–25.
20. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Бочкарева О.Н., Асадчикова О.Н. Метаболический синдром, взаимосвязь с процессами канцерогенеза эндометрия // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 5. С. 68–74.
21. Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Крицкая Н.Г., Суходоло И.В. Апудоциты при пролиферативных процессах эндометрия // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2005. Т. 25, № 3. С. 37–40.
22. Чойнзонов Е.Л., Писарева Л.Ф., Жуикова Л.Д. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004–2009 гг. Оценка качества диагностики // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 3. С. 29–34.
23. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Афанасьев С.Г., Шатохина О.В., Ковалева Н.П., Фролова А.Е., Колегова Е.С. Адипокины сыворотки крови и рецепторы адипокинов у больных раком ободочной кишки на фоне метаболического синдрома // Сибирский онкологический журнал. 2014. № 5. С. 24–28.
24. Lacey J.V., Mutter G.L., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., Rush B.B., Glass A.G., Richesson D.A., Chatterjee N., Langholz B., Sherman M.E. PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma // Cancer Res. 2008. Vol. 68 (14). P. 6014–6020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1154.
25. Sakai K., Busby W.H.Jr., Clarke J.B., Clemmons D.R. Tissue transglutaminase facilitates the polymerization of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and leads to loss of IGFBP-1's ability to inhibit insulin-like growth factor-I-stimulated protein synthesis // J. Biol. Chem. 2001. Vol. 276 (12). P. 8740–8745.
26. Santer F.R., Bacher N., Moser B., Morandell D., Ressler S., Firth S.M., Spoden G.A., Sergi C., Baxter R.C., Jansen-Dürr P., Zwerschke W. Nuclear insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and is targeted to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis // Cancer Res. 2006. Vol. 66 (6). P. 3024–3033.
27. Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V. Association of growth factors, HIF-1 and NF-kB expression with proteasomes in endometrial cancer // Mol. Biol. Reps. 2012. Vol. 39 (9). P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.

Поступила 22.12.14

REFERENCES

1. Artymuk N.V., Guljaeva L.F. Molecular and genetic aspects of endometrial cancer in women with neuroendocrine disorders // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2007. Suppl. № 1. P. 5–8. [in Russian]
2. Beljakova N.A., Mazurova V.I. Obesity. SPb., 2003. 231 p. [in Russian]
3. Bershtejn L.M. Hormonal carcinogenesis. SPb., Nauka, 2000. 172 p. [in Russian]
4. Bochkareva N.V., Kondakova I.V., Kolomiec L.A., Chernyshova A.L. Insulin-like growth factors and insulin-like growth factor binding proteins in pathogenesis of endometrial cancer // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2008. № 3. P. 86–93. [in Russian]
5. Bochkareva N.V., Kolomiec L.A., Chernyshova A.L. Wheather patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer with the presence of metabolic syndrome are needed methabolic rehabilitation? // Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2010. № 5. P. 71–77. [in Russian]
6. Ginzburg M.M., Krjukov N.N. Obesity. M., 2002. 128 p. [in Russian]
7. Glazkova O.L., Topol'skaja I.V., Podzolkova N.M. The dynamics of metabolic syndrome in patients with glandular cystic endometrial hyperplasia who received hormonal therapy // Aktual'nye voprosy akusherstva i ginekologii. M., 2002. P. 146–147. [in Russian]
8. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romancova T.I. Pathogenetic aspects of obesity ожирения // Ozhirenie i metabolizm. 2004. № 1. P. 3–9. [in Russian]
9. Demidova T.Ju., Ametov A.S., Selivanova A.V. Neurohumoral aspects of energy metabolism regulation // Terapevticheskij arhiv. 2004. № 12. P. 75–78. [in Russian]
10. Zadionchenko V.S., Adasheva T.V., Demicheva O.Ju., Poryvkina O.N. Metabolic syndrome: therapeutic opportunities and prospects // Consilium Medicum. 2005. Vol. 7 (9). P. 725–733. [in Russian]
11. Kobalava Zh.D., Tolkacheva V.V. Metabolic syndrome: treatment guidelines // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. Vol. 13 (7). P. 451–458. [in Russian]
12. Kolomiec L.A., Chernyshova A.L., Krickaja N.G., Bochkareva N.V. Clinical and biochemical aspects of endometrial hyperplasia and endometrial cancer. Tomsk, 2003. 114 p. [in Russian]
13. Kolomiec L.A., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L. Endometrial cancer and metabolic syndrome. Tomsk, 2010. 226 p. [in Russian]
14. Kuznecova I.V., Tomilova M.V. Pathogenesis of hyperplastic processes of the endometrium in the reproductive period // Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2006. Vol. 5 (4). P. 58–63. [in Russian]
15. Kucher A.G., Smirnov A.V., Kajukov I.G. Leptin – a new adipose tissue hormone: significance in the development of obesity, diseases of the cardiovascular system and kidneys // Nefrologija. 2005. Vol. 9 (1). P. 9–19. [in Russian]
16. Makacarija A.D., Bicadze V.O., Hizroeva D.H. The use of low-molecular-weight heparin for thrombophilia in pregnant women // Russkij medicinskij zhurnal. 2005. Vol. 13 (17). P. 1130–1138. [in Russian]
17. Nikitina V.P. The effects of the endocrine system on endometrial cancer: Abstract. MD., DSc. thesis. Rostov-na-Donu, 2005. 41 p. [in Russian]

18. *Prilepskaja V.N., Callagova E.V. Prilepskaja V.N., Callagova E.V.* Practical gynecology: clinical lectures: Treatment of obesity as an aspect of improving the demographic situation // *Consilium Medicum*. 2007. Vol. 9 (6). [in Russian]
19. *Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Vintzenko S.I., Bochkareva N.V., Chernyshova A.L.* Proteasome activity and growth factor expression in bladder, kidney and endometrial cancers // *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal*. 2010. № 1. P. 23–25 [in Russian]
20. *Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Bochkareva O.N., Asadchikova O.N.* Metabolic syndrome, interaction with endometrial carcinogenesis // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2008. № 5. P. 68–74. [in Russian]
21. *Chernyshova A.L., Kolomic L.A., Krickaja N.G., Suhodolo I.V.* Cells apud-systems at endometrium proliferative processes // *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija RAMN*. 2005. Vol. 25 (3). P. 37–40. [in Russian]
22. *Chojnzonov E.L., Pisareva L.F., Zhujkova L.D.* Quality of cancer diagnosis in Tomsk region during the period 2004–2009 // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2011. № 3. P. 29–34. [in Russian]
23. *Yunusova N.V., Kondakova I.V., Afanas'ev S.G., Shatohina O.V., Kovaleva N.P., Frolova A.E., Kolegova E.S.* Serum adipokines and adipokine receptors in colon cancer patients with metaboloc syndrom // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2014. № 5. P. 24–28. [in Russian]
24. *Lacey J.V., Mutter G.L., Ronnett B.M., Ioffe O.B., Duggan M.A., Rush B.B., Glass A.G., Richesson D.A., Chatterjee N., Langholz B., Sherman M.E.* PTEN expression in endometrial biopsies as a marker of progression to endometrial carcinoma // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68 (14). P. 6014–6020. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-08-1154.
25. *Sakai K., Busby W.H. Jr., Clarke J.B., Clemmons D.R.* Tissue transglutaminase facilitates the polymerization of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) and leads to loss of IGFBP-1's ability to inhibit insulin-like growth factor-I-stimulated protein synthesis // *J. Biol. Chem*. 2001. Vol. 276 (12). P. 8740–8745.
26. *Santer F.R., Bacher N., Moser B., Morandell D., Ressler S., Firth S.M., Spoden G.A., Sergi C., Baxter R.C., Jansen-Dürr P., Zwerschke W.* Nuclear insulin-like growth factor binding protein-3 induces apoptosis and is targeted to ubiquitin/proteasome-dependent proteolysis // *Cancer Res*. 2006. Vol. 66 (6). P. 3024–3033.
27. *Spirina L.V., Yunusova N.V., Kondakova I.V., Koval V.D., Chernyshova A.L., Scpileva O.V.* Assotiation of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasomes in endometrial cancer // *Mol. Biol. Repts*. 2012. Vol. 39 (9). P. 8655–8662. doi: 10.1007/s11033-012-1720-y.