

Павло Павлович Сорочан,
Ірина Андріївна Громакова,
Наталія Едуардівна Прохач,
Олена Вікторівна
Кузьменко,
Інна Сергіївна Громакова

ДУ Інститут медичної
радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, Харків

Добові зміни продукції мелатоніну та кортизолу у хворих на рак тіла матки на етапах комбінованого лікування

Daily production of melatonin and cortisol
in patients with cancer of the uterine body
on the stages of the multimodality treatment

Цель работы: Изучить суточные изменения продукции мелатонина и кортизола у больных раком тела матки (РТМ) на этапах комбинированного лечения.

Материалы и методы: Определение уровней кортизола и мелатонина проведено у 30 больных РТМ I–II стадии на трех этапах обследования: до проведения терапии, после хирургического лечения и после стандартного курса лучевой терапии. Уровень кортизола в сыворотке крови, собранной в 8 и 16 часов, определяли с использованием набора реагентов для иммуноферментного анализа «Стероид-Ифа-кортизол-01» («Алкор Био», Россия). Уровни дневной и ночной экскреции мелатонина определяли флуориметрическим методом.

Результаты: У больных РТМ нарушения ритма продукции мелатонина и кортизола имеют место ещё до начала терапии. Проведение хирургического и лучевого лечения влияет на суточные ритмы продукции гормонов, выделены 3 группы больных со сходными ее суточными изменениями.

Выводы: Больным РТМ свойственны четкие групповые отличия суточных изменений продукции мелатонина и кортизола. У большинства больных РТМ ритм экскреции мелатонина нарушен до начала лечения. После проведения противоопухолевой терапии ритм экскреции мелатонина восстанавливается более чем у половины больных с начальным нарушенным ритмом. На этапах лечения у трети больных РТМ уровни кортизола и соотношение утренней и дневной продукции гормона существенным образом не изменяются. В то же время выявлена группа больных, у которых ритм продукции кортизола восстанавливается, и группа тех, у которых разница между утренней и дневной продукцией гормона после лечения сглаживается.

Ключевые слова: рак тела матки, кортизол, мелатонин, лучевая терапия.

Objective: To study the daily changes in production of melatonin and cortisol in patients with cancer of the uterine body (CUB) at the stages of multimodality treatment.

Material and Methods: Cortisol and melatonin levels were determined in 30 patients with stage I-II CUB at three stages of examination: prior to treatment, after surgery and after a standard course of radiation therapy. Cortisol levels in the serum collected at 8 a.m. and 4 p.m., were determined using immunoassay kit «EIA-steroid cortisol-01» (Russia, Alkor Bio). The levels of melatonin excretion at day and night time were determined by fluorimetric method.

Results: In patients with CUB disorders in the rhythm of production of melatonin and cortisol occurred before the therapy. Surgical and radiation therapy affected the circadian rhythms of hormone production. Three groups of patients with similar changes were distinguished.

Conclusion: Patients with CUB demonstrate distinct group differences in the circadian production of melatonin and cortisol. The majority of patients with CUB, the rhythm of melatonin excretion is disturbed prior to the treatment. After antitumor therapy the rhythm of melatonin excretion restores in more than half of the patients with initially impaired rhythm. During the treatment, in one third of the patients, cortisol levels and the ratio of the morning and afternoon hormone production are not substantially altered. At the same time, a group of patients in whom the rhythm of cortisol production is restored, and a group of those with the difference between the morning and afternoon production of the hormone after the treatment is smoothed was detected.

Key words: cancer of the uterine body, cortisol, melatonin, radiotherapy.

Мета роботи: Вивчити добові зміни продукції мелатоніну і кортизолу у хворих на рак тіла матки (РТМ) на етапах комбінованого лікування.

Матеріали і методи: Визначення рівнів кортизолу та мелатоніну проведено у 30 хворих на РТМ I–II стадії на трьох етапах дослідження: до проведення лікування, після хірургічного лікування та після стандартного курсу променевої терапії. Рівень кортизолу у сироватці крові, зібраної о 8-й та 16-й годині, визначали з використанням набору реагентів для імуноферментного аналізу «Стероид-Ифа-кортизол-01» («Алкор Био», Росія). Рівні денної та нічної екскреції мелатоніну оцінювали флуориметричним методом.

Результати: У хворих на РТМ порушення ритму продукції мелатоніну та кортизолу виявляються ще до початку терапії. Проведення хірургічного та променевого лікування впливає на добові ритми продукції гормонів, виділено 3 групи хворих з подібними добовими її змінами.

Висновки: У хворих на РТМ існують чіткі групові відмінності добових змін продукції мелатоніну і кортизолу. У більшості хворих порушення ритму екскреції мелатоніну встановлено до початку лікування. Після проведення протиопухлинної терапії ритм екскреції мелатоніну відновлювався більше ніж у половини пацієнток з початково порушеним ритмом. На етапах лікування у третини хворих на РТМ рівні кортизолу і співвідношення ранкової та денної продукції гормону істотно не змінювалися. Водночас виявлено групу хворих, у яких відбувалося відновлення ритму продукції кортизолу, та групу таких, у яких різниця між ранковою та денною продукцією гормону після лікування згладжувалася.

Ключові слова: рак тіла матки, кортизол, мелатонін, променева терапія.

Епідеміологічні дослідження виявили зв'язок порушень циркадних (добових) ритмів з ризиком розвитку раку грудної залози, тіла матки, простати, колоректального раку. Водночас розвиток онкологічного процесу, а також проведення протипухлинного лікування можуть змінювати ритми основних гомеостатичних показників. Дані щодо змін циркадних ритмів після хірургічного, радіо- або хемотерапевтичного втручання досить обмежені.

Метою нашого дослідження було вивчити добові зміни продукції мелатоніну та кортизолу у хворих на рак тіла матки на етапах комбіновано-го лікування.

Методика дослідження

Визначення рівнів кортизолу та мелатоніну проведено у 30 хворих на рак тіла матки (РТМ) I–II стадії на трьох етапах дослідження: до проведення лікування, після хірургічного та після променевого лікування. Для аналізу добових змін продукції кортизолу його рівні визначали о 8-й та 16-й годині. Вміст гормону кортизолу в сироватці крові оцінювали за допомогою набору реагентів для імуноферментного аналізу «Стероид-Ифа-кортизол-01» (Росія, «Алкор Био»). Про добові особливості екскреції мелатоніну судили з показників його денної та нічної екскреції. Сечу збирали з 8-ї до 20-ї години (денна екскреція) та з 20-ї до 8-ї години (нічна екскреція). Рівень мелатоніну в сечі визначали флуориметричним методом на флуориметрі БІАН-130 при довжині хвилі збудження 365 нм та довжині хвилі емісії 470 нм. Отримані результати статистично опрацьовували з використанням пакета програм БІОСТАТ (версія 4.03). Для перевірки вірогідності відмінностей пов'язаних виборок використовували критерій Вілкоксона та для незв'язаних виборок — критерій Манна-Уїтні.

Результати та їх обговорення

Аналіз рівнів денної і нічної екскреції мелатоніну показав значну варіабельність досліджуваних показників, що зумовило необхідність виділити групи пацієнтів з подібними добовими змінами гормону на етапах лікування. Розподіл пацієнтів на групи було проведено відповідно до особливостей циркадних змін екскреції мелатоніну до початку і після завершення лікування. До 1-ї групи ввійшли особи з нормальними добовими ритмами екскреції мелатоніну (превалювання його нічної екскреції) як до початку, так і після завершення лікування. Хворі, в яких не було відмінностей між денною та нічною екскрецією мелатоніну або превалювала його денна екскреція до початку лікування ретроспективно були віднесені до 2-ї та 3-ї груп. До 2-ї групи ввійшли жінки,

в яких нормальний ритм екскреції мелатоніну після завершення лікування відновлювався, а до 3-ї — хворі, в яких порушення ритму зберігалися і після завершення лікування (таблиця 1). Відповідно до результатів, наведених у таблиці 1, до початку лікування у хворих 1-ї групи нічна екскреція мелатоніну була вірогідно вищою, ніж у осіб 2-ї та 3-ї груп, тоді як рівні добової екскреції мелатоніну в групах вірогідно не відрізнялися. Після хірургічного лікування вірогідних відмінностей денної, нічної і добової екскреції мелатоніну між групами не встановлено. Після завершення лікування величини показників нічної й добової екскреції мелатоніну в 3-й групі були вірогідно нижчими, ніж у 1-й групі (див. таблицю 1).

Аналіз відмінностей між денною та нічною екскрецією мелатоніну показав, що в 1-й групі превалювання нічної екскреції гормону зберігалось на всіх етапах лікування. В 2-й групі на перших двох етапах дослідження денна і нічна екскреція гормону вірогідно не відрізнялася, а після завершення лікування нормальний ритм екскреції мелатоніну відновлювався. Нічна екскреція гормону була вірогідно вищою за денну ($p = 0,005$). У 3-й групі до початку лікування відзначено інвертований ритм екскреції гормону: денна екскреція була вірогідно вищою за нічну ($p = 0,012$). У пацієнок цієї групи після хірургічного лікування нічна і денна екскреція вірогідно не відрізнялися, а по завершенні променевого лікування збільшення денної екскреції гормону відносно нічної мало характер тенденції ($p = 0,059$).

Таким чином, у більшості хворих на РТМ мало місце порушення ритму екскреції мелатоніну до початку лікування. Після його завершення у частини хворих з вихідними порушеннями ритму відзначене відновлення нормального ритму екскреції гормону, яке характеризувалося превалюванням нічної екскреції мелатоніну.

Аналіз рівнів та співвідношення ранкової і денної продукції кортизолу в досліджуваних групах також виявив специфічні для кожної з них особливості. В 1-й групі до початку лікування відзначали істотну різницю між ранковою і денною продукцією кортизолу. Його рівень був вірогідно вищим о 8-й, ніж о 16-й годині ($p = 0,043$) (таблиця 2). Після хірургічного і променевого лікування різниця між ранковою й денною продукцією гормону в цій групі згладжувалася, головним чином,

Добові зміни екскреції мелатоніну у хворих на рак тіла матки на етапах комбінованого лікування, нмоль/л
Daily melatonin excretion in patients with uterine body cancer at stages of multimodality treatment, nmol / l

Етап	Екскреція	Група		
		1 (n = 7)	2 (n = 13)	3 (n = 10)
		Медіана (мінімум–максимум)		
I	Денна	28,1 (18,9–50,8)	33,4(6,7–76,8)	35,2 (22,6–49,2)
	Нічна	50,0 (38,7–77,2) ^z	26,7 (6,7–46,7) [*]	22,5 (14,7–46,2) ^{* z}
	Добова	70,9(58,9–128,0)	62,9 (13,4–112,9)	61,2 (45,6–95,4)
II	Денна	32,9 (11,7–50,9)	37,0 (13,5–60,1)	26,5 (16,1–94,1)
	Нічна	44,8 (31,8–57,2)	22,9 (9,5–90,3)	37,3 (23,5–67,4)
	Добова	78,0 (43,5–107,8)	60,1 (23,0–139,6)	66,5 (41,7–122,0)
III	Денна	25, 0 (8,5–61,1)	18,9 (3,3 –49,1)	30,5 (16,8–53,2)
	Нічна	58,6 (30,8–71,3) ^z	41,0 (11,6–60,2) ^z	25,8 (16,3–35,1) ^x
	Добова	71,8 (55,8–132,4)	61,9 (14,9–98,9)	52,7 (27,1–79,0) ^x

Примітки: $p \leq 0,05$ при порівнянні рівнів показників: * – 1-ї та 2-ї груп; ^x – 1-ї та 3-ї груп; ^z – денної та нічної екскреції в межах групи та етапу.

Зміни ранкового та денного рівнів кортизолу у хворих на рак тіла матки на етапах комбінованого лікування, нмоль/л
Changes in the morning and afternoon cortisol levels in patients with uterine body cancer at stages of multimodality treatment, nmol / l

Етап	Час доби	Група		
		1 (n=7)	2 (n=13)	3 (n=10)
		Медіана (мінімум–максимум)		
I	8:00	600,0 (398,4–770,0)	511,7 (294,5–660,0)	729,6 V (539,8–1169,9)
	16:00	263,0 z (175,0–350,1)	445,9* (300,0–533,9)	305,0 z (155,8–1007,7)
II	8:00	510,0 (375,0–1044,7)	766,4 (477,6–1000,0)	681,7 (513,3–1258,7)
	16:00	401,3 (165,0–1376,8)	463,1 z (241,0–920,0)	393,0 z (235,0–931,0)
III	8:00	390,0 (51,5–446,4)	526,2 * (404,9–760,0)	694,8 X (360,0–1222,3)
	16:00	334,3 (165,0–428,1)	212,5 z (94,0–443,2)	393,0 z (117,0–590,2)

Примітки: $p \leq 0,05$ при порівнянні показників: * – 1-ї та 2-ї груп; ^v – 2-ї та 3-ї груп; ^x – 1-ї та 3-ї груп; ^z – о 8-й та 16-й годині у межах групи та етапу.

за рахунок зниження ранкової продукції кортизолу. Після завершення лікування рівень гормону о 8-й годині був вірогідно нижчим порівняно з вихідним ($p = 0,043$). У 2-й групі, навпаки, до початку лікування була відсутня істотна різниця між ранковою і денною продукцією кортизолу (згладжений ритм), тоді як на II і III етапах ранкова продукція гормону істотно перевищувала денну ($p = 0,028$ та $p = 0,017$, відповідно). У 3-й групі на всіх етапах обстеження рівні кортизолу вранці були значно вищими, ніж у денний час, істотних змін продукції кортизолу на етапах лікування в цій групі не спостерігалось (див. таблицю 2).

Таким чином, у групах хворих на РТМ виявлено специфічні добові зміни продукції кортизолу після проведення хірургічного й променевого

лікування. У хворих 1-ї групи після проведення лікування зафіксоване згладжування різниці між ранковою і денною продукцією гормону за рахунок зниження першої. Натомість у пацієток 2-ї групи після проведення лікування відновлювалася ритмічність продукції гормону, тоді як до лікування рівні ранкової і денної продукції вірогідно не відрізнялися. У пацієток 3-ї групи рівні кортизолу і співвідношення його ранкової та денної продукції в ході лікування істотно не змінювалися.

Отримані нами дані щодо групових відмінностей циркадних ритмів мелатоніну та кортизолу можуть становити певний науковий і практичний інтерес. Зіставлення ритмічної організації різноманітних процесів у організмі в нормі і при патології допомагає глибше зрозуміти

міти механізми виникнення й розвитку патологічних процесів.

На сьогоднішній день відомо, що порушення ритмів пов'язане з безліччю патологічних умов, зокрема з неопластичними процесами. Накопичено відомості щодо збільшення ризику розвитку раку грудної залози (РГЗ), ендометрія, простати, колоректального раку, негоджкінської лімфоми у людей, що працюють у нічний час [1–3]. У 2007 році Міжнародне агентство з вивчення раку (IARC) класифікувало змінну роботу, що викликає порушення добових ритмів, як імовірний канцероген для людини (група канцерогенів 2А) [4]. У свою чергу, розвиток онкологічного процесу спричиняє порушення метаболічних, фізіологічних та поведінкових ритмів. Порушення ритмів у онкологічних хворих асоціюється з погіршенням якості життя і прогнозу захворювання. Встановлено значущі негативні зв'язки рівнів показників ритму сон-не сон із втомою, депресією, фізичним функціонуванням у хворих на РГЗ [5, 6] Наводяться докази зв'язку порушень 24-годинних ритмів стрес-пов'язаних гормонів із хронічною втомою і порушеннями сну у онкологічних хворих [7]. Згладжений ритм кортизолу пов'язують з ранньою смертністю у хворих на метастатичний, метастатичний колоректальний рак та недрібноклітинний рак легені [8, 9].

У зв'язку з негативними наслідками порушень циркадних коливань чинників метаболізму, велику увагу останнім часом приділено корекції біологічних ритмів з метою поліпшення клінічних результатів лікування. До теперішнього часу накопичено значний досвід застосування мелатоніну як хронобіотичного агента. Описано численні ефекти мелатоніну, залучені до регуляції циркадних ритмів. Насамперед хронобіотичний ефект мелатоніну спрямований на супрахіазматичні ядра (СХЯ). Функціональна система зворотного зв'язку між пінеальною залозою та СХЯ забезпечується за допомогою рецепторів мелатоніну, високий рівень експресії яких виявлено в СХЯ. Встановлено, що фармакологічні дози екзогенного мелатоніну можуть синхронізувати СХЯ [10]. Існують також свідчення щодо впливу мелатоніну на експресію основних осциляторних генів та відновлення ритмів у різних периферичних тканинах [11].

У людини хронобіотична роль мелатоніну підтверджена рядом досліджень. Відновлення ритму сон-не сон при лікуванні мелатоніном відбувалося у дитини з уродженим дефіцитом мелатоніну. Симптоми гіперсомнії, ритму сон-не сон з періодом близько 12 годин, гіперфагія усувалися при застосуванні мелатоніну у пацієнта з генетично зумовленим дефектом обміну попередника мелатоніну — серотоніну [12]. Симптоми, пов'язані з порушенням сну, пом'якшувалися пригніченням синтезу мелатоніну в 1-адренергічним блокатором вдень і застосуванням мелатоніну ввечері у хворих із синдромом Сміта Магеніса, які мали інвертований ритм мелатоніну [13–15]. Ритмокоригувальний ефект мелатоніну було відмічено і в онкологічних хворих. У 29 % осіб з поширеними солідними пухлинами, які не піддавалися лікуванню, застосування мелатоніну приводило до нормалізації ритму кортизолу, і цей ефект був пов'язаний зі стабілізацією захворювання [16].

У хворих на РТМ із зафіксованими порушеннями добового ритму екскреції мелатоніну і зниженням продукції гормону при проведенні протипухлинного лікування доцільним, на наш погляд, є проведення супровідної терапії мелатоніном. Пацієнтки, у яких збережена циркадна ритмічність ключових маркерів ритмів організму (мелатоніну, кортизолу), можуть бути кандидатами для проведення хронотерапії — лікування, синхронізованого з біоритмами організму.

Висновки

1. У хворих на рак тіла матки існують чіткі групові відмінності добових змін продукції мелатоніну і кортизолу.
2. У більшості таких хворих мають місце порушення ритму екскреції мелатоніну до початку лікування. Після протипухлинного лікування відновлення ритму екскреції мелатоніну відбувається у понад половини пацієнток з початково порушеним ритмом.
3. У третини хворих на рак тіла матки рівні кортизолу і співвідношення ранкової та денної продукції гормону істотно не змінювалися на етапах лікування. Водночас виявлено групу хворих, у яких відбувалося відновлення ритму продукції

кортизолу, та групи тих, у яких різниця між ранковою та денною продукцією гормону після лікування згладжувалася.

Література

1. Viswanathan A.N., Hankinson S.E., Schernhammer E.S. // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, № 21. – P. 10618–10626.
2. Lahti T.A., Partonen T., Kyyrynen P. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2008. – Vol. 123, № 9. – P. 2148–2151.
3. Puligheddu M., Conti S., Campagna M. et al. // *G. Ital. Med. Lav. Ergon.* – 2012. – Vol. 3 (Suppl.). – P. 624–626.
4. Erren T.C., Falaturi P., Morfeld P. et al. // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2010. – Vol. 107, № 38. – P. 657–662.
5. Berger A.M., Hertzog M., Geary C.R. et al. // *J. Cancer Surviv.* – 2012. – Vol. 6, № 3. – P. 305–314.
6. Liu L., Rissling M., Neikrug A. et al. // *Fatigue.* – 2013. – Vol. 1, № 1–2. – P. 12–26.
7. Wu H.S., Davis J.E., Natavio T. // *Clin. J. Oncol. Nurs.* – 2012. – Vol. 16, № 2. – P. E56–E68.
8. Innominato P.F., Giacchetti S., Bjarnason G.A. et al. // *Int. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 131, № 11. – P. 2684–2692.
9. Sephton S.E., Lush E., Dedert E.A. et al. // *Brain Behav. Immun.* – 2013. – Vol. 30, Suppl. – P. S163–S170.
10. Pevet P., Challet E. // *J. Physiol. Paris.* – 2011. – Vol. 105, № 4–6. – P. 170–182.
11. Hardeland R., Madrid J.A., Tan D.X., Reiter R.J. // *J. Pineal Res.* – 2012. – Vol. 52, № 2. – P. 139–166.
12. Leu-Semenescu S., Arnulf I., Decaix C. et al. // *Sleep.* – 2010. – Vol. 33, № 3. – P. 307–314.
13. De Leersnyder H., Claustrat B., Munnich A., Verloes A. // *Mol. Cell Endocrinol.* – 2006. – Vol. 252, № 1–2. – P. 88–91.
14. Carpizo R., Martinez A., Mediavilla D. et al. // *J. Pediatr.* – 2006. – Vol. 149, № 3. – P. 409–411.
15. De Leersnyder H. // *Trends Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 17, № 7. – P. 291–298.
16. Brivio F., Fumagalli L., Fumagalli G. et al. // *In Vivo.* – 2010. – Vol. 24, № 2. – P. 239–241.

Надходження до редакції 09.04.2013.

Прийнято 14.05.2013.

Адреса для листування:

Сорочан Павло Павлович,
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва
НАМН України, вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024,
Україна