

УДК 616.65–006.6:612.018

СОСТОЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ЗВЕНЬЕВ ГОРМОНАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПРОСТАТЫ

Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Шевченко А.Н., Швырев Д.А., Селезнев С.Г.,
Фаенсон А.В., Гончаров С.И., Погорелова Ю.А.

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

Проанализированы особенности гормонального гомеостаза у 38 больных раком предстательной железы (РПЖ) со II–III степенью заболевания. В крови пациентов радиоиммунным методом исследовали содержание тиреоидных гормонов (общие формы T_4 , T_3 , ТТГ), кортизола, половых и гонадотропных гормонов – общего тестостерона (Тст), эстрадиола (E_2), ФСГ и ЛГ; в суточной моче биохимическими методами определяли содержание 6-сульфатоксимелатонина, дегидроэпиандростерона (ДГЭАС), метаболитов андрогенов и эстрогенов. У всех пациентов была подавлена активность эпифиза, снижено образование ДГЭАС и стимулирована секреция кортизола, что могло негативно влиять на реактивность организма и состояние иммунитета. Выявлены разнонаправленные нарушения функции щитовидной железы с повышением уровня T_4 в крови в 1,5 раза (у 14/38) или его снижением в 1,5 раза (у 15/38) на фоне нормальной (29/38) или повышенной (9/38) секреции ТТГ, что отражало сбой регуляторного механизма в звене гипоталамус – гипофиз – ЩЖ. У больных обнаружен андрогенный дефицит с двукратным снижением уровня в крови Тст и повышением ЛГ, а также снижение экскреции андростерона и этиохоланолон. Развитие РПЖ проходило при нормальном содержании в крови больных ФСГ и E_2 , но при существенно повышенном (в 2,3 раза) индексе E_2 /Тст за счет относительного превалирования E_2 . Процесс был сопряжен с нарушением метаболизма эстрогенов – противоположно направленными сбоями уровня экскретируемого эстрона и сниженным образованием неактивного эстриола. Полученные данные указывают на то, что развитие РПЖ значительно изменяло гормональный профиль больных, включая сбои как в содержании циркулирующих гормонов, так и в метаболизме половых стероидов, это определяет необходимость включения в схему обследования пациентов определения особенностей гормонального статуса с целью его возможной коррекции и улучшения результатов лечения.

Ключевые слова: рак простаты, тиреоидные, половые, гонадотропные гормоны, содержание в крови, метаболиты половых гормонов, дегидроэпиандростерон, 6-сульфатоксимелатонин, почечная экскреция

STATUS OF CERTAIN LINKS OF HORMONAL HOMEOSTASIS IN PATIENTS HAVING PROSTATE CANCER

Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Shevchenko A.N., Shvyrev D.A., Seleznev S.G.,
Faenson A.V., Goncharov S.I., Pogorelova Y.A.

FSBI «Rostov scientific and research institute of oncology», Ministry of Health of Russia,
Rostov-on-Don, e-mail: super.gormon@yandex.ru

Particularities of hormonal homeostasis have been analyzed in 38 patients having the prostate cancer (PC) at st. II-III of the disease. Radioimmunoassay technique was used for studying the content of thyroid hormones (total forms T_4 , T_3 , TTH), cortisol, sex and gonadotropin hormones – total testosterone (Tst), estradiol (E_2), FSH and LH in the blood of the patients. The content of 6-sulphatoximelatonin, dehydroepiandrosterone (DHEAS), metabolites of androgens and estrogens in 24-hour urine was determined using biochemical methods. All patients had depressed activity of epiphysis, reduced formation of DHEAS and stimulated secretion of cortisol, which could produce a negative influence on reactivity and the immune status. Differently directed disorders of function of the thyroid gland were detected: 1.5 times higher level of T_4 in blood (in 14/38 patients) or its 1.5 lower level (in 15/38) against the background of normal (in 29/38) or elevated (in 9/38) secretion of TTH, which reflected the malfunction of regulatory mechanism over linking hypothalamus-hypophysis-TG. In the patients, deficiency of androgens was found, with the level of T in the blood reduced twofold and the LH increased, as well as lower excretion of androstosterone and etiocholanolone. The PC developed with the normal content of FSH and E_2 in the blood of the patients, yet with a considerably higher (2.3 times as high) E_2 /T ratio due to relative prevailing of E_2 . The process was coupled with a disorder of estrogens metabolism – oppositely directed imbalances of the egested estrone level and reduced formation of the inactive estriol. The data obtained are indicative of the development of the PC significantly changing the hormonal panel of the patients, including both disorders in the content of circulating hormones and in the metabolism of sex steroids. This determines the fact that identifying the hormonal status particularities has to be included into the patients examination sequence for correcting their hormonal status as far as possible and for improving the results of treatment.

Keywords: prostate cancer, thyroid, sex, gonadotropin hormones, content in blood, metabolites of sex hormones, dehydroepiandrosterone, 6-sulphatoximelatonin, renal excretion

Злокачественная патология предстательной железы (РПЖ) занимает 4-е место в общей структуре онкологических заболеваний и 1-е место в структуре заболеваний мужского населения, оставаясь одной из

важных научных, клинических и социальных проблем [5].

Изучение на протяжении многих лет патогенеза РПЖ показало важную роль в данном процессе системного и локально-

го статуса, баланса и метаболизма половых гормонов, способных выступать в качестве инициаторов и промоторов канцерогенеза [10]. Результаты новейших исследований в этом направлении существенно расширяют первоначальные представления, свидетельствуя о сложности и многообразии событий на органном, тканевом и клеточном уровнях, приводящих к возникновению и развитию патологии и включающих, помимо действия андрогенов и эстрогенов, участие в процессе многих факторов роста, различных факторов метаболического синдрома, роль табакокурения и ряда других [6, 14, 15].

Значительное число работ по проблеме РПЖ связано с определением содержания в крови больных тестостерона, эстрадиола и их рецепторов, что дает важную информацию для выбора метода лечения и при мониторинге пролеченных пациентов. Однако состояние у больных других звеньев нейроэндокринной системы (НЭС), в том числе эпифиза, являющегося её пусковой структурой, изучено недостаточно. В то же время в отношении развития любого патологического процесса известно значение общего статуса организма и его реактивности, от которых могут зависеть особенности течения заболевания и эффективность лечения. Это подчеркивает необходимость изучения у больных РПЖ наряду со статусом половых стероидов также и состояния ведущих регуляторных звеньев НЭС – эпифиза, щитовидной железы, коры надпочечников, гормоны которых не только участвуют в формировании защитно-адаптационных реакций организма, но могут быть и участниками процесса опухолегенеза [7].

На основании перечисленного целью работы было исследование у больных РПЖ особенностей гормонального статуса, включающее оценку функционального состояния эпифиза, щитовидной железы, коры надпочечников, половых желез и метаболизма половых гормонов.

Материал и методы исследования

У 38 больных РПЖ со II–III степенью заболевания в возрасте от 54 до 68 лет (средний возраст – 63,9 лет) до начала лечения определяли содержание в крови общих форм T_3 и T_4 , ТТГ, кортизола, тестостерона (Тест), эстрадиола (E_2), ЛГ и ФСГ; в суточной моче пациентов исследовали уровни экскретируемых эстрогенов (эстрона, E_{22} , эстриола), дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и двух основных метаболитов андрогенов – андростерона и этиохоланолонa, а также почечную экскрецию главного в количественном отношении метаболита мелатонина 6-сульфатоксимелатонина (6-СОМ), концентрация которого в моче позволяет судить о состоянии мелатонинпродуцирующей функции эпифиза. Определение гормонов в крови проводили радиоиммунным методом с использо-

ванием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия) и радиометра Ариан (Россия). Экскрецию андрогенов и эстрогенов исследовали классическими биохимическими методами [12], содержание 6-СОМ-флюорометрическим методом Левина И.М. и соавт. [8]. Контролем служила группа практически здоровых мужчин аналогичного возраста ($n = 34$).

Полученный цифровой материал был обработан статистически с помощью компьютерной программы «Statistica 6,0». Для оценки достоверности различий между показателями использовали непараметрический U-критерий Манна – Уитни. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимали равным 0,05. Значения $0,1 > p > 0,05$ оценивали как статистически достоверную тенденцию к различию сравниваемых показателей (Т).

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ тиреоидного статуса у больных РПЖ выявил у большинства обследованных существенные (в 1,5 раза) и разнонаправленные изменения функциональной активности щитовидной железы с гиперпродукцией $обT_4$ в 15/38 наблюдениях и гипотироксинемией в 14/38 случаях, и только у 9/38 больных опухолевый процесс не сопровождался сбоем её функционального состояния – системный уровень гормона сохранялся у этих пациентов на уровне контроля (табл. 1).

При этом секреция гипофизом ТТГ на фоне как повышенного, так и сниженного или нормального содержания в крови T_4 , напротив, в подавляющем большинстве случаев (29/38) не отличалась от нормы, тогда как в остальных превышала её в 2,2 раза. Выявленное несоответствие разнонаправленной динамики уровня T_4 и преимущественно сохраненного на уровне контроля уровня ТТГ свидетельствовало о выраженном нарушении у больных механизма отрицательной обратной связи, лежащего в основе регулирующего взаимодействия гипоталамо-гипофизарного звена и щитовидной железы.

Содержание в крови больных РПЖ T_3 , основное количество которого (до 80%) имеет, как известно, внетиреоидное происхождение и зависит от состояния ферментативного монодейодирования тироксина во многих тканях организма, напротив, у большинства обследованных (24/38) не имело достоверного отличия от контроля, но в остальных 14 случаях превышало его в 1,5 раза. Полученные данные о статусе тиреоидных гормонов свидетельствовали о том, что паранеопластические сбои на фоне развития РПЖ касались преимущественно T_4 -продуцирующей активности щитовидной железы, но значительно реже затрагивали периферический метаболизм

T₄ и содержание циркулирующего ТТГ. Выявленные у больных нарушения функционального состояния щитовидной железы, её «ускользание» в большинстве случаев

от регулирующего воздействия гипофиза могли быть причиной сбоев разнообразных процессов, находящихся под тиреоидным контролем.

Таблица 1

Содержание тиреоидных и глюкокортикоидного гормонов в крови и экскреция 6-COM у больных РПЖ

Гормоны, ед	Больные	Здоровые
T ₄ , нмоль/л	127,0 ± 8,11 (n 9) 78,67 ± 5,28* (n 15) 175,0 ± 11,40* (n 14)	116,39 ± 3,17 (100–160)
T ₃ , нмоль/л	1,66 ± 0,29 (n 24) 3,11 ± 0,23* (n 14)	2,11 ± 0,12 (1,5–2,8)
ТТГ, мМЕ/л	1,72 ± 0,18 (n 29) 4,06 ± 0,32* (n 9)	1,81 ± 0,20 (0,60–3,60)
Кортизол, нмоль/л	1182,2 ± 150,4* (n 24) 432,5 ± 32,5* (n 14)	342,31 ± 17,36 (260–450)
6-COM, нмоль/сут	8,58 ± 0,45* (n 12) 3,56 ± 0,22* (n 26)	12,16 ± 0,78 (9,90–16,80)

Примечание: * – статистически достоверное отличие от контроля.

В отличие от неоднозначных нарушений функционального состояния щитовидной железы для кортизолпродуцирующей функции коры надпочечников у больных РПЖ во всех случаях была характерна в разной степени повышенная активация – у 14/38 пациентов содержание циркулирующего кортизола незначительно (в 1,3 раза), но статистически достоверно превышало норму, не выходя при этом за верхнюю границу колебаний уровня гормона в крови здоровых лиц, однако у большинства мужчин (24/38) развитие патологии сопровождалось резким (в 3,5 раза) увеличением концентрации гормона в крови. Обнаруженная у всех обследованных пациентов одинаковая направленность сдвигов в содержании циркулирующего кортизола позволяла предполагать усиленную на фоне опухолевого роста активацию коры надпочечников со стороны гипоталамо-гипофизарного звена, отмеченную в ряде исследований [2].

Выявленное у большинства больных РПЖ высокое содержание в крови кортизола могло иметь ряд негативных для организма последствий, связанных со способностью гормона в сверхфизиологических концентрациях подавлять активность иммунной системы, непосредственно или опосредованно изменяя функциональное состояние иммунокомпетентных клеток [9]. Данные литературы свидетельствуют о нарушении иммунного статуса у пациентов при РПЖ, которое, вероятно, в определенной степени и может быть обусловлено обнаруженным у больных во многих случаях высоким уровнем циркулирующего кортизола.

Это подчеркивает необходимость оценки и коррекции состояния глюкокортикоидной функции у больных РПЖ при поступлении в стационар и на этапах лечения с целью возможного улучшения его результатов.

Немаловажным в отношении влияния на развитие РПЖ могло быть и повышение у части обследованных пациентов уровня ТТГ. Известно, что тиротропин-рилизинг-гормон гипоталамуса, являющийся регулятором синтеза ТТГ в гипофизе, одновременно с ТТГ стимулирует и образование пролактина, у которого обнаружена способность усиливать в предстательной железе переход Тст в более активный дигидротестостерон, что может ускорять опухолевый рост. Это подтверждается тем фактом, что антипролактиновые препараты находят применение в ряде случаев при лечении данной категории пациентов.

Обобщая результаты исследования тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных РПЖ необходимо отметить, что разнонаправленные нарушения на фоне злокачественного процесса функционального состояния обоих звеньев НЭС, так же, как и их отсутствие в ряде случаев, были отмечены разными авторами и при других нозологических формах онкопатологии, в том числе и в наших работах по оценке особенностей паранеопластических гормональных сбоев у пациентов в зависимости от локализации опухоли [7]. Полученные в данной работе результаты свидетельствовали о том, что для большинства больных РПЖ в сравнении с больными раком других локализаций (молочная железа, матка,

легкое, лимфомы, почка, головной мозг, носоглотка) была характерна наиболее выраженная степень гиперпродукции кортизола и противоположно направленные относительно нормы сбои функциональной активности щитовидной железы в отличие от однонаправленных (повышение или снижение) отклонений её статуса у больных с перечисленными нозологическими формами заболевания. Учитывая ведущую роль гормонов щитовидной железы и кортизола в качестве многоцелевых клеточных, тканевых и органных биорегуляторов и их влияние на состояние других систем организма, обнаруженные у больных значительные сбои в структуре глюкокортикоидного и тиреоидного гомеостаза необходимо учитывать при разработке схем лечения этой категории пациентов.

Оценка у больных РПЖ функциональной активности эпифиза, являющегося пусковой структурой, регулирующей состояние НЭС, показала, что опухолевый процесс оказывал выраженное ингибирующее влияние на синтез железой её основного гормона мелатонина, при этом почечная экскреция 6-СОМ была умеренно снижена (в 1,4 раза) у 12/38 пациентов и резко сокращена (в 3,4 раза) у подавляющего большинства обследованных (26/38, табл. 1).

Снижение мелатонинпродуцирующей активности эпифиза можно рассматривать в качестве еще одного неблагоприятного для организма больных РПЖ паранеопластического сбоя. На это указывают многочисленные данные, показавшие, что мелатонин уникально сочетает в себе ряд антибластомогенных свойств, проявляя высокую антиоксидантную и антимутагенную активность, способность ингибировать клеточную пролиферацию, стимулировать иммунную систему, подавлять влияние на организм стресс-факторов [1]. Совокупность присущих мелатонину особенностей определяет роль гормона в организме как естественного эндогенного противоопухолевого протектора, полноценное образование которого является одним из значимых факторов резистентности организма.

Исследование у больных РПЖ содержания в крови половых и гонадотропных гормонов выявило почти двукратное по сравнению со здоровыми мужчинами аналогичного возраста снижение уровня циркулирующего Тст при повышенном в 1,5 раза уровне ЛГ (табл. 2), что свидетельствовало о наличии у обследованных пациентов более выраженного, чем в контроле, частичного возрастного андрогенного дефицита.

Таблица 2

Содержание половых и гонадотропных гормонов в крови и экскреция половых гормонов и их метаболитов у больных РПЖ

Гормоны	Больные	Здоровые
Тестостерон, нмоль/л	7,60 ± 0,70*	14,70 ± 1,80 (11,8–20,7)
Эстрадиол, пмоль/л	236,40 ± 21,70	201,10 ± 19,60 (121–337)
ЛГ, МЕ/л	3,19 ± 0,29*	2,19 ± 0,27 (1,0–3,3)
ФСГ, МЕ/л	5,33 ± 0,48	5,5 ± 0,58 (3,90–8,32)
Дегидроэпиандростерон, мкмоль/сут	2,0 ± 0,4 (n 19) 0,69 ± 0,06* (n 19)	2,63 ± 0,48 (1,88–3,50)
Андростерон, мкмоль/сут	1,89 ± 0,27* (n 26) 6,56 ± 0,71 (n 12)	5,10 ± 0,45 (3,70–8,15)
Этиохоланолон, мкмоль/сут	2,0 ± 0/38* (n 21) 7,26 ± 0/85 (n 17)	7,42 ± 0,76 (4,30–9,55)
Эстрон, нмоль/сут	2,14 ± 0,48 ^{Т*} (n 27) 7,44 ± 0/82* (n 11)	3,77 ± 0,81 (1,98–5,10)
Эстрадиол, нмоль/сут	3,12 ± 0,44	2,94 ± 0,73 (1,60–4,10)
Эстриол, нмоль/сут	10,90 ± 0,90* (n 30) 3,56 ± 0,81* (n 8)	18,55 ± 4,2 (12,0–23,8)

Примечание: * – статистически достоверное отличие от контроля

В отношении сниженного содержания Тст следует отметить, что хотя в ткани РПЖ почти 80% клеток являются андрогенозависимыми и андрогеночувствительными, опухолевый рост часто не связан с повышением уровня циркулирующего гормона и может происходить на фоне как нормальной, так и сниженной его концентрации [6]. Необходимо подчеркнуть, что по мнению ряда авторов патогенетический эффект Тст на клетки предстательной железы способен проявиться в период его наиболее высокого содержания в крови мужчин молодого возраста, тогда как последующая трансформация клеток, возникновение и рост опухоли, отмечающийся преимущественно у больных старше 50 лет, могут осуществляться на фоне соответствующего возрасту снижения продукции гормона. В данном отношении важно подчеркнуть и то, что предстательная железа содержит много клеток диффузной эндокринной системы, продуцирующих в том числе и половые стероиды, в связи с чем функцию стимуляторов роста неоплазий у больных РПЖ аутокринно и/или паракринно могут выполнять также и локально образующиеся гормоны и их метаболиты.

В отличие от Тст и ЛГ, содержание в крови больных Э_2 и ФСГ не отличалось от нормы. Отсутствие изменений в содержании Э_2 при снижении уровня циркулирующего Тст сопровождалось изменением у пациентов характерного для мужчин контрольной группы соотношения между обоими стероидами – индекс $\text{Э}_2/\text{Тст}$ у обследованных возрос в среднем до 31,1 при норме 13,7, что указывало на нарушение баланса половых гормонов с относительным превалированием в кровотоке больных Э_2 . Известно, что эстрогенам и их рецепторам принадлежит важная роль как в функционировании простаты в норме, так и в патогенезе РПЖ [11], в связи с чем нельзя исключить возможного влияния обнаруженного у больных сбоя стероидного равновесия и в прогрессировании процесса.

Выявленная у обследованных пациентов андрогенная недостаточность рассматривается в настоящее время в качестве возможного фактора патогенеза РПЖ, поскольку снижение уровня Тст в крови нарушает не только системный гормональный баланс, но и баланс гормонов непосредственно в ткани простаты, сопровождающийся активацией 5α -редуктазного механизма и пролиферацией железистого эпителия [6]. Наличие андрогенного дефицита на фоне уже имеющегося РПЖ сопряжено с развитием низкодифферен-

цированной опухоли, с более агрессивным течением заболевания и плохим прогнозом [4].

Сниженная по показателям в крови степень андрогенизации у большинства больных РПЖ была подтверждена и результатами определения суточной экскреции двух основных метаболитов Тст – андростерона и этиохоланолона (табл. 2). Так, почечное выведение андростерона у подавляющего большинства обследованных (26/38) было снижено в 2,7 раза и только у 12 мужчин оно не имело достоверного отличия от контроля; экскреция этиохоланолона оказалась еще более сниженной (в 3,7 раза) у 21/38 пациентов, также оставаясь на уровне нормы в остальных случаях.

Оценивая показатели почечной экскреции гормонов и их метаболитов следует подчеркнуть важное преимущество подобного подхода к изучению их статуса по сравнению с исследованием содержания в крови. Оно обусловлено тем фактом, что для эндокринных структур, как правило, характерен выраженный циркадный ритм секреции гормонов в кровяное русло, возможное нарушение которого на фоне злокачественного процесса может быть причиной искаженных результатов при однократном определении циркулирующих гормонов, тогда как исследование их суточного выведения нивелирует сбой циркадной активности.

В мужском организме наряду с клетками Лейдига небольшим дополнительным источником андрогенов (около 5%) является кора надпочечников. У половины обследованных больных РПЖ экскреция одного из основных надпочечниковых андрогенов – ДГЭА, являющегося промежуточным продуктом в синтезе Тст и эстрогенов, была резко (в 3,8 раза) сокращена, что указывало на выраженное ингибирующее влияние опухолевого роста у этих пациентов на данную функцию надпочечников. Сохранение нормального уровня ДГЭА у остальных пациентов свидетельствовало о значительных индивидуальных отличиях паранеопластических сбоев андроген-секретирующей функции надпочечников, которые могли быть значимыми факторами как в индивидуальных особенностях реакции организма больных на лечебные мероприятия, так и в развитии заболевания. На это указывают результаты экспериментальных и клинических исследований, показавших наличие у данного соединения ряда важных физиологических эффектов, не связанных с функцией половых гормонов. Так, ДГЭА проявляет иммуности-

мулирующую активность, обладает антиканцерогенными свойствами, его низкие концентрации в плазме крови связывают с предрасположенностью к стрессиндуцируемым патологиям сердечно-сосудистой системы и развитию опухолей разной локализации [3]. Это позволило рассматривать обнаруженные у больных РПЖ низкие уровни андрогена в качестве еще одного из уже отмеченных неблагоприятных эндогенных факторов, отражающих пониженную устойчивость организма и снижение его потенциальных возможностей в борьбе с патологией.

Обращает на себя внимание противоположно направленная у больных динамика секреции надпочечниками ДГЭА и кортизола. Синтез обоих соединений осуществляется, как известно, из общего предшественника – 17 α -гидроксипрогестерона и стимулируется АКТГ, в связи с чем обнаруженный у больных РПЖ неоднозначный характер нарушения их статуса мог быть следствием преобладающей активности ферментов, катализирующих превращения производного прогестерона по пути образования кортизола.

Как отмечалось выше, содержание в крови пациентов Э₂ сохранялось на уровне контроля. Исследование его суточного выведения также не выявило у больных отклонений от нормы, при этом в экскреции эстрогена и эстриола обнаружены значительные изменения. Концентрация экскретируемого эстрогена имела разнонаправленные сдвиги – в большинстве случаев (27/38) для его содержания в моче была характерна достоверная тенденция к снижению, но у остальных 11 пациентов суточное выведение гормона почти в 2 раза превышало норму. В отличие от этого, выведение неактивного метаболита эстрогенов эстриола было снижено у всех обследованных – существенно (в 1,7 раза) у 8/38 больных и резко (в 5,2 раза) у 31/38 мужчин. Подобная динамика эстриола свидетельствовала о нарушении баланса между уровнями активных (эстрадиол + эстрон) и неактивным (эстриол) эстрогенами в пользу преобладания у больных РПЖ активных форм гормонов.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что злокачественный процесс в предстательной железе был сопряжен с комплексом значительных нарушений у больных не только содержания в крови, соотношения и метаболизма половых гормонов, имеющих непосредственное отношение к развитию гормонозависимых неоплазий, но и функционального состояния всех рассмотрен-

ных звеньев НЭС – эпифиза, гипофиза, щитовидной железы и коры надпочечников. Сопутствующие развитию РПЖ сдвиги их активности могли быть значимыми эндогенными факторами, способными негативно влиять на общий статус организма больных и состояние иммунной системы. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включать оценку и возможную коррекцию гормональных нарушений в схемы обследования и лечения данной категории пациентов.

Список литературы

1. Анисимов В. Н., Виноградова И. А. Световой режим, мелатонин и риск развития рака // *Вопр. онкол.* – 2006. – Т. 53, № 5. – С. 491–498.
2. Глушаков Р.И., 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. Гончаров Н.П. Формула жизни: дегидроэпиандростерон – свойства, метаболизм, биологическое значение. – М.: Адамант, 2004. – 159 с.
4. Ермишева О.М. Прогностическая значимость исходных значений сывороточного тестостерона и индекса свободных андрогенов у больных раком предстательной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2012. – 21 с.
5. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М., 2013. – 289 с.
6. Калинин С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А. Тестостерон и рак предстательной железы: правда и вымысел о простатической безопасности андрогенотерапии // *Consil. Med.* – 2012. – Vol. 14, № 7. – С. 5–9.
7. Козлова М.Б., Франциянц Е.М., Салатова А.М. Особенности паранеопластических нарушений тиреоидного и глюкокортикоидного статуса у больных с разной локализацией опухоли // URL: <http://www.science-education/106-c8016> (дата обращения 28.12.2012).
8. Левин И.М., Кветной И.М., Громова Н.В. Повышение чувствительности и специфичности флуориметрического определения мелатонина в моче // *Лаб. Дело.* – 1988. – № 4. – С. 54–57.
9. Полетаева А.В., Леванюк А.И., Сергеева Е.В. Влияние гормонов на иммунологическую реактивность // *Экология человека.* – 2009. – № 7. – С. 42–46.
10. Портной А.С., Гродзовская Ф.Л. Рак и аденома предстательной железы. – М.: Медицина, 1984. – 270 с.
11. Пучинская М.В., Летковская Т.А. Рецепторы эстрогенов в раке простаты: строение, локализация, функции // URL: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20\(2\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20(2).pdf) (дата обращения 24.02.2011).
12. Современные методы определения стероидных гормонов в биологических жидкостях / под ред. Н.А. Юдаева. – М.: Медицина, 1968. – 150 с.
13. Carruba G. Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario // *J Cell Biochem.* – 2007. – Vol. 102. – P. 899–911.
14. Hsing A.W., Sacoda L.G., Gbua S. Obesity, metabolic syndrome and prostate cancer // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 843–857.
15. Risbridger G.P., Ellem S.G., McPherson S.G. Estrogen action on the prostate gland. // *J Mol Endocrinol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 183–188.

References

1. Anisimov V.N., Vinogradova I.A. Light regime, melatonin and risk of the development of cancer // *Problems of oncology*. 2006. Vol. 53, no. 5. pp. 491–498.
2. Glushakov R.I., Proshin S.N., Tapilskaya N.M. The role of thyroid hormones in regulation of angiogenesis, cell proliferation and migration // *Cell transplantology and tissue engineering*. 2011. Vol. 6, no. 4. pp. 26–33.
3. Goncharov N.P. The formula of life: dehydroepiandrosterone properties, metabolism, biological significance // *M.: Adamant*, 2004. 159 p.
4. Ermisheva O.M. Prognostic significance of initial values of serum testosterone and the index of free androgens in patients having the prostate gland cancer: Author's summary of cand. med. sciences thesis M., 2012. 21 p.
5. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Ed. V.I. Chissov, V.V. Starinskiy, G.V. Petrova. M., 2013 289 p.
6. Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A. Testosterone and prostate gland cancer: truth and fiction about the safety of androgen therapy for the prostate // *Consil. Med*. 2012. Vol. 14, no. 7. pp. 5–9.
7. Kozlova M.B., Frantsiyants E.M., Salatova A.M. Particularities of paraneoplastic disorders of thyroid and glucocorticoid status in patients having tumors of various location // URL: <http://www.science-education/106-c8016> (date of address 28.12.2012).
8. Levin I.M., Kvetnoy I.M., Gromova N.V. Increasing the sensitivity and specificity of fluorometric identification of the urinary melatonin // *Lab. Science*. 1988. no. 4. pp. 54–57.
9. Poletaeva A.V., Levanyuk A.I., Sergheeva E.V. The influence of hormones on immunological reactivity // *Ecology of man*. 2009. no. 7. pp. 42–46.
10. Portnoy A.S., Grodzovskaya F.L. Cancer and adenoma of the prostate gland // *M., Meditsina*, 1984. 270 p.
11. Puchinskaya M.V., Letkovskaya T.A. Receptors of estrogens in the prostate cancer: structure, localization, functions // URL: [file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20\(2\).pdf](file:///C:/Documents%20and%20Settings/админ/Мои%20документы/Downloads/201307091214366%20(2).pdf) (date of address 24.02.2011).
12. Contemporary methods of identification of steroid hormones in biological fluids. Ed. N.A. Yudaev. M., Meditsina, 1968, 150 p.
13. Carruba G/ Estrogen and prostate cancer: an eclipsed truth in an androgen-dominated scenario // *J Cell Biochem*. 2007. Vol.102. pp. 899–911.
14. Hsing A.W., Sacoda L.G., Gbua S. Obesity, metabolic syndrome and prostate cancer // *Am J Clin Nutr*. 2007. Vol. 86. pp. 843–857.
15. Risbridger G.P., Ellem S.G., McPherson S.G. Estrogen action on the prostate gland. // *J Mol Endocrinol*. 2007. Vol. 39. pp. 183–188.

Рецензенты:

Шихлярова А.И., д.б.н., профессор, руководитель лаборатории изыскания новых противоопухолевых средств и изучения механизма их действия, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону;

Непомнящая Е.М., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории иммунофенотипирования опухолей, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

Работа поступила в редакцию 15.07.2014.