

И.Ф. Лабунец
Ю.А. Гриневиц
С.И. Киркилевский
Л.Г. Югринова
А.В. Лукашенко

Институт онкологии
АМН Украины, Киев, Украина

Ключевые слова: циркадианные ритмы, мелатонин, тимический сывороточный фактор, кортизол, опухоль.

ЦИРКАДИАНЫЙ РИТМ МЕЛАТОНИНОБРАЗУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ЭПИФИЗА ПРИ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: СВЯЗЬ С РИТМИЧНОСТЬЮ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ТИМУСА И КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Резюме. Исследованы циркадианные колебания концентрации мелатонина (М) и кортизола, титра тимического сывороточного фактора (ТСФ) у больных раком пищевода и кардии в возрасте от 50 до 73 лет. Установлено, что у 45% больных уровень М вечером (21.00) существенно выше, чем утром (9.00), как и у здоровых людей. У 55% больных значение показателя вечером не изменялось или даже снижалось. У пациентов с сохраненным ритмом мелатонинообразующей функции эпифиза титр ТСФ значительно повышался в темное время суток. В случае изменения ритмичности функции эпифиза титр ТСФ оставался неизменным в течение суток. Суточные колебания концентрации кортизола более выражены у пациентов с измененным ритмом функции эпифиза, чем у больных с сохраненным ритмом. Обсуждаются возможные механизмы нарушения циркадианных взаимоотношений функционального состояния эпифиза, тимуса и коры надпочечников у больных онкологического профиля.

Известно, что циркадианные биоритмы физиологических процессов обеспечивают адаптацию организма к таким периодически изменяющимся условиям внешней среды, как освещенность и температура [1]. Нарушения параметров биоритмов сопряжены с развитием целого ряда заболеваний, к которым можно отнести и злокачественные новообразования [1, 2].

Эпифиз является основным синхронизатором циркадианной программы многих функций организма благодаря ритмическому синтезу и секреции основного гормона мелатонина (М) [3, 4], обладающего значительным влиянием на уровне гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, гормоны которой чрезвычайно важны для развития адаптационных реакций организма [3, 5]. Центральный орган иммунной системы — тимус — также включается в реализацию подобных реакций путем изменения характера и интенсивности эндокринной функции [6, 7]. Показано, что у здоровых людей циркадианный и цирканнуальный ритмы уровня одного из гормонов тимуса — тимического сывороточного фактора (ТСФ) — синхронизированы не только с ритмическими колебаниями иммунологических показателей, но и концентрации глюкокортикоидов [8, 9].

При развитии новообразований различного генеза выраженность изменений функционального

состояния эпифиза, тимуса и коры надпочечников коррелирует с клиническим течением заболевания и ослаблением адаптационных возможностей организма [10, 11]. Однако циркадианные взаимоотношения активности этих желез при опухолевом процессе недостаточно изучены. Вместе с тем такие исследования могут не только углубить понимание патогенеза заболевания, но и обосновать хронобиологические подходы к его диагностике и терапии.

Цель работы — изучение особенностей циркадианного ритма мелатонинообразующей функции эпифиза при некоторых злокачественных новообразованиях, а также оценка связи этого ритма с ритмами эндокринной функции тимуса и глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены больные раком пищевода и кардии (РПиК) (Т2-4N0-3M0-1) в возрасте от 50 до 73 лет (11 человек). Во всех случаях диагноз подтвержден гистологически. Из данных литературы, а также из ранее полученных нами результатов известно об изменении функционального состояния эпифиза и гипофизарно-надпочечниковой системы при этом виде новообразований [10, 12].

Кровь для исследований брали из локтевой вены с интервалом 12 ч: в 9.00 и 21.00. Период обследования — октябрь—ноябрь. Сыворотку хранили при

–20 °С не более 2 мес. Концентрацию М в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом, используя наборы «Melatonin-125» («Bio-source», Бельгия).

Эндокринную функцию тимуса оценивали по титру ТСФ [13]. Результаты представляли в виде \log_2 титра ТСФ. Глюкокортикоидную функцию коры надпочечников исследовали по уровню в сыворотке крови кортизола, используя иммуоферментный метод (набор «Биотехнол» фирмы «Хема», Россия).

Результаты подвергали статистической обработке, оценивая их по критерию Стьюдента [14].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При индивидуальном анализе ритма функции эпифиза выявлено, что обследованные больные различались по характеру изменений концентрации М в зависимости от времени суток. Так, у 5 из 11 больных концентрация М вечером выше, чем утром ($p < 0,05$), что соответствовало картине циркадианного ритма функционирования эпифиза у здоровых людей того же возраста [15]. Эти пациенты включены в группу с сохраненным ритмом мелатонинообразующей функции эпифиза. У остальных 6 больных, напротив, значения показателя вечером не повышались, а в ряде случаев в 21.00 были даже ниже, чем в 9.00. Эти больные включены в группу пациентов с измененным (монотонным, инвертированным) ритмом мелатонинообразующей функции эпифиза. Результаты особенностей циркадианного ритма концентрации М у больных РПик обеих групп представлены на рисунке.

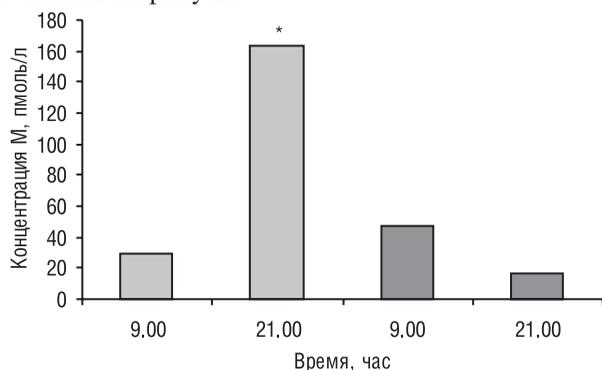


Рисунок. Концентрация М в сыворотке крови больных РПик в зависимости от времени суток: □ — больные с сохраненным, ■ — с измененным ритмом эпифиза

* $p < 0,05$ по сравнению с утром.

В дальнейшем оценку характера ритмов титра ТСФ и концентрации кортизола у больных проводили в зависимости от характера ритма мелатонинообразующей функции. Результаты исследований представлены в таблице. Установлено, что у больных с сохраненным ритмом мелатонинообразующей функции эпифиза титр ТСФ повышался в вечернее время суток, тогда как у пациентов с измененным ритмом функции желез значения показателя в разное время суток не различались. У больных концентрация в крови кортизола снижалась вечером неза-

висимо от особенностей ритма функции эпифиза, однако в случае изменения ритма последнего — более выражено (в 18 раз). У пациентов обеих групп значения показателя утром превышают таковые у здоровых людей [8, 15]. Наряду с этим у больных с измененным ритмом функции эпифиза, концентрация кортизола вечером существенно ниже величин, регистрируемых у здоровых людей [15]. Таким образом, у больных РПик особенности циркадианного ритма уровня ТСФ и кортизола зависят от характера ритмичности мелатонинообразующей функции эпифиза.

Таблица
Титр ТСФ и концентрация кортизола в сыворотке крови больных РПик в зависимости от времени суток и особенностей ритма мелатонинообразующей функции эпифиза

| Показатели | Время исследований, ч | |
|---|-----------------------|---------------|
| | 9.00 | 21.00 |
| Больные с сохраненным ритмом мелатонинообразующей функции эпифиза | | |
| Титр ТСФ, \log_2 | 4,0 ± 0,6 | 5,6 ± 0,5* |
| Кортизол, нмоль/л | 925,6 ± 205,6 | 117,2 ± 35,3* |
| Больные с измененным ритмом мелатонинообразующей функции эпифиза | | |
| Титр ТСФ, \log_2 | 5,3 ± 0,8 | 4,8 ± 0,5 |
| Кортизол, нмоль/л | 709,6 ± 151,2 | 39,0 ± 12,9** |

*Статистически отличается от показателя в 9.00 ($p < 0,05$); ** статистически отличается от показателя в 21.00 у больных с сохраненным ритмом функции эпифиза ($p < 0,05$).

Установлено, что у 6 из 11 обследованных больных концентрация М в вечернее время суток не повышалась. Отсутствие подъема уровня гормона в крови в темное время суток может быть связано со снижением его синтеза в эпифизе в результате уменьшения активности ключевых ферментов и структурных изменений в железе, с уменьшением количества и/или чувствительности пинеальных β -адренорецепторов к стимуляции норадреналином, с дисбалансом нейромедиаторов в мозге, а также с изменением метаболизма М при опухолевом процессе [4, 16–18]. По данным ряда авторов наличие и выраженность изменений мелатонинообразующей функции эпифиза в значительной степени зависит от локализации опухоли, ее биологических свойств и стадии заболевания [12]. Так, при начальных стадиях опухолевого процесса и относительно хорошо дифференцированных новообразованиях концентрация М в крови и моче может даже повышаться, что, по мнению авторов, свидетельствует об адаптивной роли гормона в организме. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Среди обследованных больных повышение концентрации М в 21.00 отмечали преимущественно у пациентов со II стадией заболевания, тогда как его отсутствие характерно для пациентов с метастазами в лимфатических узлах и отдаленных органах (III–IV стадия).

Известно, что М в организме выступает главным сигналом, синхронизирующим функцию эндокринных желез с колебаниями освещенности и температуры окружающей среды [3, 4]. Показано, что в случае повышения концентрации М в крови в вечернее время суток усиливается также и эндокринная функция тимуса. При этом М способен влиять на

эпителиальный компонент тимуса не только прямо, но и опосредовано. Так, в эпителиальных клетках железы выявлены высокоаффинные рецепторы к М, а повышение уровня тимического гормона в супернатанте культивированной стромы тимуса стареющих животных мы отмечали при добавлении к последней физиологических концентраций М [19, 20]. Сопряженность характера ритмичности мелатонинобразующей функции эпифиза и эндокринной функции тимуса у больных онкологического профиля с различной стадией заболевания свидетельствует о том, что нарушение циркадианного ритма мелатонинобразующей функции эпифиза — важное патогенетическое звено изменений ритмичности эндокринной функции тимуса при опухолевом процессе. Ранее нами получены данные о сопряженности изменений циркадианного ритма функций эпифиза и тимуса у больных онкологического профиля [9].

Опосредованный путь влияния эпифиза на эндокринную функцию тимуса включает изменение функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы [3, 21]. Известно, что избыток глюкокортикоидов в крови приводит к угнетению эндокринной функции тимуса и наоборот [22]. Однако, подобного изменения в функционировании тимуса у больных РПиК не выявлено. Так, несмотря на повышенную концентрацию кортизола в утреннее время суток титр ТСФ оставался в пределах нормальных величин. Это отчасти может быть связано с изменением количества и/или чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам на клетках тимуса, экспрессия которых в свою очередь контролируется М [23]. Полученные данные свидетельствуют об изменении характера циркадиантных отношений тимуса и коры надпочечников у больных онкологического профиля.

При РПиК изменены также циркадиантные отношения коры надпочечников и эпифиза. Показано, что у больных с измененным ритмом мелатонинобразующей функции эпифиза диапазон суточных колебаний концентрации кортизола в крови существенно больше, чем у больных с сохраненным ритмом функции железы. Из данных литературы известно, что не только резкое уменьшение амплитуды циркадиантных ритмов, но и ее значительное увеличение со снижением адаптационных возможностей организма и ухудшением клинического течения различных заболеваний [1]. Не исключено, что у больных РПиК подобное изменение циркадианного ритма концентрации кортизола свидетельствует о перенапряжении глюкокортикоидной функции коры надпочечников.

В свою очередь изменение биоритмов функционирования эпифиза, тимуса и коры надпочечников при канцерогенезе может иметь значение для нарушения ритмичности функционального состояния периферического звена иммунной системы [9, 10]. Поскольку IgG имеет важное значение для течения

опухолевого процесса [11], исследовали его содержание в крови у больных. Оказалось, что у всех обследованных пациентов как с сохраненным, так и с измененным ритмом функции эпифиза уровень IgG утром и вечером не различался, что характерно и для здоровых людей аналогичного возраста [15]. Вместе с тем у больных с измененным ритмом мелатонинобразующей функции эпифиза значения показателя утром были ниже, чем у здоровых людей (соответственно $9,1 \pm 1,4$ и $14,5 \pm 1,7$ г/л, $p < 0,05$). Известно, что избыток IgG при опухолевом процессе может блокировать клеточно-опосредованные иммунные реакции [11]. В то же время показано, что недостаточное содержание IgG в организме пожилых людей в определенной степени способствует затяжному течению патологических процессов [24]. Не исключено, что одна из причин дефицита IgG связана со снижением концентрации М у больных онкологического профиля, так как установленное стимулирующее влияние гормона на активность CD4⁺-лимфоцитов [25].

Таким образом, для больных онкологического профиля (в частности при РПиК) характерны не только изменения функционального состояния эпифиза, тимуса и коры надпочечников [22], но и расстройств их циркадиантных взаимоотношений. По мере распространения опухолевого процесса десинхронизация усиливается. Поскольку основные методы лечения новообразований могут привести как к появлению, так и к усилению десинхроноза функций эндокринных желез [1], мы считаем обоснованным включение М как синхронизирующего средства в схемы лечения больных онкологического профиля. Это подтверждается эффективностью влияния М на восстановление циркадиантных взаимоотношений функционального состояния тимуса и коры надпочечников у пожилых людей [8]. Ранее высказано мнение о целесообразности проведения оценки циркадиантных ритмов концентрации М, ТСФ и кортизола у больных онкологического профиля с целью повышения эффективности выявления отклонений показателей от нормальных величин [9]. В данном исследовании получено подтверждение важности использования хронобиологических подходов к оценке функционирования эпифиза, тимуса и коры надпочечников у больных этой категории. Именно исследование циркадиантных ритмов активности эндокринных желез, а не только утренних значений показателей, позволяет выявить наличие нарушения их функций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров ФИ, Раппопорт СИ. Хронобиология и хрономедицина. М: Триада-Х, 2000. 488 с.
2. Fillipski E, King VM, Li XM, *et al.* Host circadian clock as a control point in tumor progression. JNCI 2002; **94** (9): 690–7.
3. Reiter RJ. Experimental observations related to the utility of melatonin in attenuating age-related diseases. Успехи геронтолог 1999; (3): 121–32.

4. **Touitou Y.** Human aging and melatonin. Clinical relevance. *Exp Gerontol* 2001; **36** (7): 1083–100.
5. **Старение мозга** /Под ред. В.В. Фролькиса/ Л: Наука, 1991. 356 с.
6. **Лабунец ІФ, Драгунова ВО, Магдич ЛВ, Копилова ГВ.** Вплив модуляції функції тимуса на цирканнуальний ритм функціонального стану кісткового мозку у мишей лінії СВА різного віку. *Пробл старения и долголетия* 2005; **14** (1): 22–33.
7. **Molinero P, Soutto M, Benot S, et al.** Melatonin is responsible for the nocturnal increase observed in serum and thymus of thymosin alpha1 and thymulin concentrations in rats and in humans. *J Neuroimmunol* 2000; **103** (2): 180–8.
8. **Лабунец ІФ.** Вплив факторів епіфіза на ритмічні коливання ендокринної функції тимуса при старінні. *Буков мед вісник* 2002; **6** (3–4): 168–71.
9. **Лабунец ІФ, Гриневиц ЮА.** Особенности ритмических колебаний иммунологических показателей при опухолевых заболеваниях. *Онкология* 2004; **6** (1): 16–22.
10. **Labunets IF, Grinevich YuA.** Activity of the pineal gland, thymus and hypophysial-adrenal system in oncological patients. *Exp Oncol* 2003; **25** (2): 138–42.
11. **Гриневиц ЮА, Каменец ЛЯ, Билинский БТ, Лобода ВИ.** Иммунология и иммунотерапия опухолей молочной железы. К: Здоров'я, 1990. 176 с.
12. **Кветная ТВ, Кветной ИМ.** Мелатонин как биологический маркер опухолевого роста /Под ред ФИ Комарова, СИ Раппопорта, НК Малиновской, ВН Ансимова/ Мелатонин в норме и патологии. М: ИД Медпрактика-М, 2004: 285–304.
13. **Bach JF, Dardenne M, Bach MA.** Demonstration of a circulating thymic hormone in mouse and in man. *Transplant Proc* 1973; **1**: 99–104.
14. **Лакин ГФ.** Биометрия. М: Высшая школа, 1990. 350 с.
15. **Лабунец ІФ, Шатило ВБ, Магдич ЛВ.** Циркадіанні взаємовідносини функцій тимуса, епіфіза та гіпофізарно-надниркової системи у молодих людей і людей похилого віку. *Ендокринолог* 2004; **9** (1): 70–7.
16. **Анисимов ВН, Попович ИГ, Забежинский МА.** Влияние мелатонина на опухолевый рост /Под ред ФИ Комарова, СИ Раппопорта, НК Малиновской, ВН Ансимова/ Мелатонин в норме и патологии. М: ИД Медпрактика-М, 2004: 255–84.
17. **Нервная система и противоопухолевая защита** /Под ред КП Балицкого/ К: Наукова думка, 1983. 256 с.
18. **Петров СВ.** Морфофункциональная характеристика шишковидной железы при раке различной локализации. *Вопр онкологии* 1984; **30** (9): 29–34.
19. **Savino W, Dardenne M.** Neuroendocrine control of thymus physiology. *Endocrine reviews* 2000; **21** (4): 412–43.
20. **Лабунец ІФ, Бутенко ГМ, Драгунова ВА, Азарскова МВ.** Влияние in vitro факторов эпифиза на способность тимуса к секреции гормонов и клеточный состав костного мозга взрослых и старых мышей линии СВА. *Пробл старения и долголетия* 2003; **12** (4): 343–8.
21. **Ferrari E, Arcaini A, Gornati R, et al.** Pineal and pituitary-adrenocortical function in physiological aging and in senile dementia. *Exp Gerontol* 2000; **35** (9–10): 1239–50.
22. **Иммунобиология гормонов тимуса** /Под ред ЮА Гриневица и ВФ Чеботарева/ К: Здоров'я, 1989. 160 с.
23. **Saintz RM, Mayo JC, Reiter RJ, et al.** Melatonin regulates glucocorticoids receptor an answer to its antiapoptotic action in thymus. *FASEB* 1999; **13** (12): 1547–56.
24. **Бутенко ГМ.** Старение иммунной системы. *Пробл старения и долголетия* 1998; **7** (3): 100–8.
25. **Maestroni GJ.** Melatonin and the immune-hematopoietic system. *Adv Exp Med Biol* 1999; **460**: 395–405.

CIRCADIAN RHYTHM OF PINEAL GLAND MELATONIN-FORMING FUNCTION IN CANCER: RELATIONSHIPS WITH THYMUS AND ADRENAL CORTEX FUNCTIONAL RHYTHMS

I.F. Labunets, Y.A. Grinevich, S.I. Kirkilevskij, L.G. Yuginova, A.V. Lukashenko

Summary. *Circadian fluctuations were studied in melatonin and cortisol concentrations and serum thymic factor (FTS) titers in patients with esophageal and cardiac cancer aged between 50 and 73 years. It is shown that 45% patients feature a considerably increased melatonin levels in the evening (9.00 p. m.) compared to morning (9.00 a. m.). This pattern is similar to that in healthy subjects. In 55% patients, evening melatonin levels remained unchanged or even decreased. In patients with preserved rhythm of pineal gland melatonin-forming function, FTS titers increased considerably in the nighttime. In case of a changed rhythm of the pineal gland function, FTS titer remained unchanged round the clock. The day-night differentials in cortisol concentrations were more considerable in patients with a changed rhythm of the pineal gland function compared to those with the unchanged rhythm. Possible mechanisms of the deviations in the circadian relationships of the functional state of the pineal gland, thymus, and adrenal cortex in cancer patients are discussed.*

Key Words: circadian rhythms, melatonin, serum thymic factor, cortisol, tumor.

Адрес для переписки:

Гриневиц Ю.А.

03022, Киев, Ломоносова, 33/43

Институт онкологии АМН Украины