



УДК: 616.831-006.328:577.17

А.Ж. Жумадильдина, Е.Б. Адильбеков, С.Д. Карибай, К.К. Ахметов

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ВЛИЯНИЯ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА РАЗВИТИЯ МЕНИНГИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В статье представлен обзор научной литературы, о влиянии половых гормонов на развитие менингиом головного мозга. Доказательством этому служит наличие в тканях менингиом эстроген-прогестерон специфических рецепторов. Наличие этих рецепторов коррелируется с наиболее важными клинико-морфологическими характеристиками менингиом.

Ключевые слова: менингиома, прогестероновые рецепторы, эстрогеновые рецепторы, половые гормоны, миома матки, оральные контрацептивы, заместительная гормональная терапия, гормональный статус, опухоли головного мозга

Введение

Менингиома – опухоль, растущая из клеток паутинной мозговой оболочки, а именно из арахноидального эндотелия. Они считаются относительно доброкачественными, медленно-растущими новообразованиями в сравнении с другими опухолями головного мозга. Но среди них встречаются 7-15% злокачественные, быстро-растущие опухоли. Доброкачественные менингиомы чаще встречаются у женщин, а у мужчин превалирует атипические и анапластические варианты [3, 6].

По статистическим данным на долю менингиом приходится 18-30% среди первичных новообразований головного мозга, тем самым занимая второе место после глиальных опухолей [6].

На сегодняшний день доказаны всего лишь два фактора в развитии менингиом, это – генетические синдромы (нейрофиброматоз (NF2), Ли-Фраумент синдром (LFS)) и ионизирующее излучение. Другие факторы, такие как химические воздействия (пестициды, различные растворители, тяжелые металлы, и нитратные соединения), физические агенты (электромагнитные волны включая мобильные телефоны, черепно-мозговая травма), биологические факторы (вирусы) и дисбаланс иммунологического статуса (астма, аутоиммунные заболевания, диабет и экзема) еще не доказаны и находятся на стадии исследования [19] [4, 11] [1]. Пациенты с доказанной этиологией (радиация, генетические заболевания) имеют низкую частоту в популяции. Среди других возможных причин в развития менингиом, рассматриваются эндогенные факторы, такие как дисбаланс половых гормонов.

Половые гормоны синтезируются в половых железах, а именно: яичники, кора надпочечников, семенники и плацента. По биологическому действию они делятся на женские половые гормоны: эстрогены (эстрадиол), прогестины (прогестерон) и мужские – андрогены (тестерон). Синтез этих гормонов происходит как у мужчин, так и у женщин, но гормоны характерные для

противоположного пола обычно образуются в меньших количествах. Биологическое действие половых гормонов реализуются с помощью специфических рецепторов, которые располагаются в тканях органов-мишеней. Органами-мишенями для андрогенов являются мужские половые органы, волосные фолликулы, расположенные на участках кожи, соответствующих мужскому типу оволосенения, мышечная ткань, а для эстрогенов и гестагенов – женские половые органы и молочные железы. Помимо половых органов клетки-мишени могут располагаться и в других частях организма. Например, есть работы, где указывают наличие половых рецепторов в миокарде [21], так же неоспоримым фактом является содержание этих рецепторов в опухолях растущих из мозговых оболочек. Впервые наличие половых рецепторов в менингиомах обнаружил Donnell 1979 г. [14]. С того времени ученые стали активно изучать роль половых гормонов в развитии онкогенеза. [15]. Доказательством этому служат постоянно проводимые клинические, экспериментальные, биологические и эпидемиологические исследования [4].

Какова роль этих гормонов в развитии опухолей головного мозга до сих пор полностью не изучена, по этой причине она является актуальной темой для обсуждения.

Материалы и методы

В нашей работе анализированы результаты научных исследований о влиянии половых гормонов на МГМ. Проведен обзор статей по базам данным – Pubmed, Science Direct и Web of Science, изучены 36 статей за последние 20 лет.

Результаты и обсуждения

Роль половых гормонов в развитии менингиом головного мозга (МГМ) объясняется тем, что в опухолях имеются прогестероновые (ПР) и эстрогеновые рецепторы (ЭР). Эти рецепторы чувствительны к женским гормонам. Половые рецепторы в менингиомах могут быть как у женщин так и у мужчин [5], но у женщин ПР и ЭР встречаются

чаще в отличии от мужчин, что определяет высокую частоту заболеваемости опухолями у женщин, особенно в постменопаузном периоде. [5, 9] [7] (Рис. 1., Табл. 1, 2).

В отличие от женщин гормональные нарушения у мужчин не влияют на развития менингиом [17].

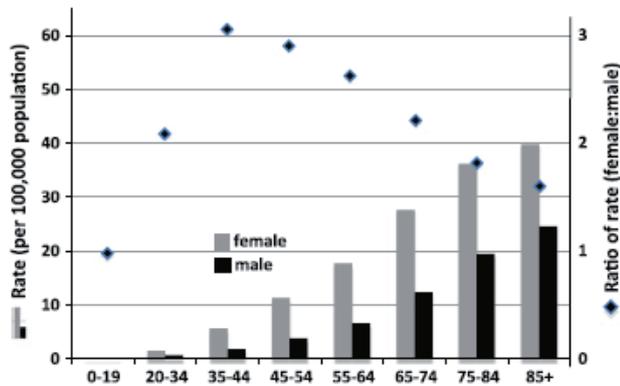


Рисунок 1 – Половые и возрастные различия заболеваемости МГМ в США.

(CBTRUS (2009–2010) CDTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states in 2002–2006) [5, 18].

Таблица 1

Рецепторы половых гормонов в ткани МГМ мужчин и женщин (М.С. Кваша, 2015) [22]

Пол	ЭР (+)		ПР(+)	
	Кол-во образцов	%	Кол-во образцов	%
Мужчины	25	10	25	40
Женщины	80	44	80	52

Таблица 2

Возрастные различия заболеваемости МГМ у женщин (Е.В. Claus, 2013) [9]

Возраст	Кол-во пациентов
20-29	15 (1,3%)
30-39	66 (5,9%)
40-49	228 (20,3%)
50-59	341 (30,3%)
60-69	329 (29,3%)
70-79	146 (13%)
Общее количество пациентов: 1127	

Содержания половых рецепторов в менингиомах не одинаково, ткани опухоли могут иметь ПР или ЭР, в некоторых случаях они могут вообще отсутствовать. Если сравнить соотношение количество между ПР и ЭР, в менингиомах преимущественно встречаются ПР, чем обусловлена эта разница пока еще не достаточно исследовано.

В доброкачественных менингиомах ПР и ЭР содержатся больше нежели в злокачественных и

рецидивирующих формах. [22] [2, 16] (Табл. 2, 3, 4). Объяснение этому можно найти в некоторых исследованиях, где проводится корреляция между уровнем ПР и маркерами клеточной пролиферации. Известным фактом является, что в злокачественных опухолях имеется высокий уровень маркера клеточной пролиферации – индекса Ki-67, в менингиомах где есть высокий уровень индекса Ki-67 половые рецепторы отсутствуют или же содержатся в малом количестве [16] (Табл. 4, 5, Рис. 2).

Помимо сопоставления уровней половых гормонов, со степенью злокачественности так же имеется корреляция с клинико-морфологическими характеристиками МГМ. Последние исследования М.С. Кваша, 2015 г., выявили что у базальных менингиом почти в 2 раза чаще содержатся ПР и ЭР, причем отмечено, что количество позитивных ПР и ЭР снижается в направлении от основания черепа к конвексу. Так же обнаружено, что количество позитивных половых рецепторов в МГМ зависят от степени инвазии опухоли в окружающие ткани: рецепторов было выше в опухолях с неглубокой или умеренной инвазией и значительно уменьшилось в случаях выраженной инвазии (Рис. 3) [22].

Таким образом, можно сделать вывод, чем агрессивнее опухоль, тем содержания половых рецепторов в тканях опухоли снижено.

Таблица 3

Соотношения ПР и ЭР в тканях МГМ (М.С. Кваша, 2015) [22]

Содержания ПР и ЭР в МГМ	%
ПР	61,9
ЭР	38
Общее кол-во ПР и ЭР	66,7

Таблица 4

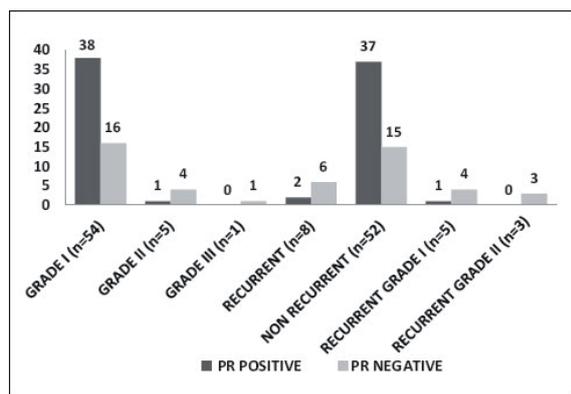
Содержания ПР и ЭР в МГМ в зависимости от степени их злокачественности (М.С. Кваша, 2015) [22]

Степень дифференцировки	Степень злокачественности (Grade)	Число наблюдений %	ПР + %	ЭР + %
Типические	I	53	78	26
Атипические	II	38	62	20
Анапластические	III	9,5	21	13

Таблица 5

Содержания ПР в зависимости от степени злокачественности менингиом (А.Celal.Iplikcioglu, 2014) [2]

Степень дифференцировки	ПР(+)	ПР(-)
Доброкачественные менингиомы, Grade I	73%	26%
Злокачественные менингиомы, Grade II, III	36%	64%



Graph 2: Progesterone receptor expression in meningiomas

Рисунок 2 – Содержания ПР в злокачественных и рецидивирующих менингиом (Sanghamitra Mukherjee, 2014 г.) [16]

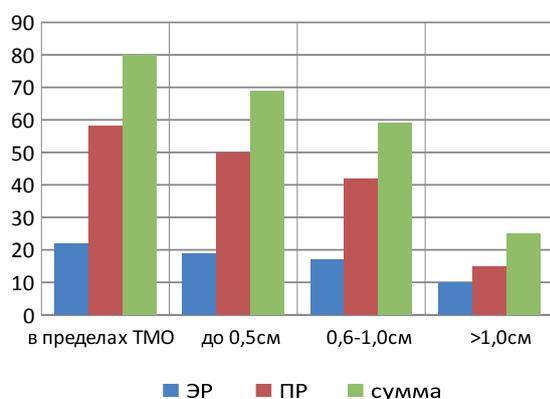


Рисунок 3 – Степень инвазии МГМ в зависимости от ПР статуса (М.С. Кваша, 2015)

Помимо изучения влияния эндогенных гормонов на онкогенез в перспективе начались исследования о действии экзогенных половых гормонов на МГМ. Экзогенные половые гормоны используются в качестве контрацепции и заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В данных препаратах содержатся синтетические гормоны эстроген и прогестерон.

Результаты различных исследований о взаимосвязи экзогенных гормонов с менингиомами противоречивы [4, 9] (Рис. 4). Как мы видим наглядно с рисунка 4, исследования Lee и Preston-Martin сообщают о увеличении заболеваемости менингиом у женщин использующие оральные контрацептивы (ОК), другие же исследователи связи не находят [4, 9] [5].

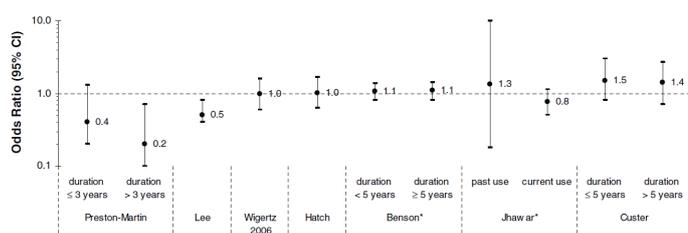


Рисунок 4 – Риск развития менингиом у женщин использовавшие ОК (Anne Cowppli-Bony, 2011) [4]

Касательно влияния на менингиом ЗГТ, единого мнения исследователей нет [4, 9] (Рис. 6). Так, например некоторые ученые описывают увеличение риска заболеваемости менингиомами у пациентов использующих ЗГТ в настоящее время и незначительное снижение риска развития менингиом у лиц использовавших ЗГТ в прошлом. Другое исследование указывает на снижение риска заболеваемости менингиомами использовавших ЗГТ возрасте до 40 лет. Здесь ЗГТ играет роль протектора предупреждающий развития менингиом, и наоборот увеличение риска развития опухоли у женщин, зависит от применения ЗГТ после 50 лет [4, 9] [5, 18].

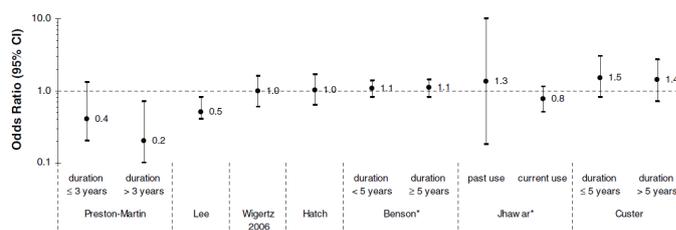


Рисунок 5 – Риск развития менингиом у женщин использовавшие ЗГТ (Anne Cowppli-Bony, 2011) [4]

Среди изученных нами статей, имеются интересные случаи из практики, о влиянии экзогенных гормонов на рост опухоли. Отмечается агрессивный рост менингиом после имплантации женщинам подкожного контрацептива, и назначения эстроген-прогестерон терапии у трансгендерных. Так же описываются случаи, где происходит развитие множественных менингиом после длительного приема антагонистов прогестерона, и регресс данных опухолей после прекращения лечения ими [14].

Таким образом, анализируя вышеописанное, мы видим, что менингиомы относятся к гормонально зависимым опухолям, как и другие заболевания чувствительные к дисбалансу половых гормонов. Следовательно, гормональные нарушения влияют не только на развития/течения опухоли головного мозга, но и на органы мишени, которым относятся молочная железа и половые органы (матка, яичники). В связи с этим менингиомы могут сочетаться с такими заболеваниями как миома матки (ММ), эндометриоз и рак молочной железы [9] [8] [10] [12] [7]. По этому поводу Derek R.Johnson, 2011, в своих работах описал: менингиомы ассоциируемые с доброкачественными опухолями молочной железы, поликистозом яичника и ММ (Табл. 6). Менструация и репродуктивный процесс в развития менингиом, статистически является незначительным фактором, однако после удаления яичников риск развития МГМ возрастает [12]. Среди указанных заболеваний корреляция между МГМ и ММ является более статистически значимым показателем [12, 20]. Подтверждающим фактом является сочетания менингиом с ММ, которое было опубликовано Yu-Shu Yen, 2014, где он выявил у женщин с ММ высокий риск (45%) развития МГМ, в отличие от тех у которых отсутствует ММ [20].

Таблица 6

Сочетание менингиом с другими заболеваниями (Iowa Women's Health Study, 1993-2004) [13]

Нозологии	Кол-во пациентов	<i>p</i>
Сахарный диабет, 2 тип Нет Да	268,9 22,1	0,60
Доброкачественные опухоли молочной железы Нет Да	229,3 60,0	0,11
Эндометриоз Нет Да		0,67
Миома матки Нет Да	216 69	0,005
Поликистоз яичника (Штейн-Левенталя синдром) Нет Да		0,27
Другие кисты яичников Нет Да	252,5 31,4	0,67
Оральная контрацепция Нет Да	234,2 55,8	0,42
Гормональная заместительная терапия Нет Да	140 129	0,40

Резюмируя исследованные данные, следует предположить, что полная картина механизма влияния половых гормонов на развития менингиом до сих пор не ясна. Половые гормоны играют не маловажную роль в развитие, как МГМ так и ММ, это дает основание предположить общий патогенез данных заболеваний, поэтому данная концепция требует дальнейшего исследования.

Заключение

Проведя анализ по литературным данным, мы пришли к следующим выводам:

1. Дисбаланс женских половых гормонов вероятнее всего участвует в онкогенезе менингиом у женщин, особенно в постменопаузном периоде.

2. Чувствительность опухолей головного мозга на половые гормоны обусловлено наличием ПР и ЭР в менингиомах.

3. У женщин уровень содержания ПР и ЭР в менингиомах больше чем у мужчин, в связи с этим наблюдается высокий риск заболеваемости у женщин.

4. Чем агрессивнее менингиома, тем содержания половых рецепторов в опухоли уменьшается.

5. Есть риск влияния экзогенных гормонов (ЗГТ и ОК) на менингиомы.

6. Менингиомы могут ассоциироваться с ММ, эндометриозом, раком молочной железы и поликистозом яичника. Среди указанных заболеваний статистическим значимым показателем является сочетания менингиомы с ММ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- (2007) Epidemiology of Brain Tumors. 25:867–890
- (2014) Is progesteron receptor status really a prognostic factor for intracranial meningiomas? 124:119–122
- (2015) Atypical and Malignant Meningiomas: A Clinicopathological Review. Neurosurgery.
- (2015) Brain tumors and hormonal factors: review of the epidemiological liter.
- (2015) Epidemiology and etiology of meningioma.
- (2015) Meningiomas.
- (2009–2010) CDTRUS Statistical Report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in eighteen states 2002–2006.
- Claus EB, Calvo Coressi L, Bondy ML, Schildkraut JM, Wiemels JL, Wrensch M (2011) Family and personal medical history and risk of meningioma. J Neurosurg 115:1072–1077
- Claus EB, Calvo Coressi L, Bondy ML, Wrensch M, Wiemels JL, Schildkraut JM (2013) Exogenous hormone use, reproductive factors, and risk of intracranial meningioma in females. J Neurosurg 118:649–656
- Custer BS, Department of Epidemiology SoPhaCM, University of Washington, Seattle, Washington, Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program SoP, University of Washington, Seattle, Washington, Pharmaceutical Outcomes Research and Policy Program SoP, University of Washington, Box 357630, Seattle, WA 98195, Koepsell TD, Department of Epidemiology SoPhaCM, University of Washington, Seattle, Washington, Mueller BA, Department of Epidemiology SoPhaCM, University of Washington, Seattle, Washington, Program in Epidemiology DoPHS, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, Washington (2015) The association between breast carcinoma and meningioma in women. Cancer 94:1626–1635
- Inskip PD, Linet MS, Heineman EF (1995) Etiology of brain tumors in adults. Epidemiol Rev 17:382–414
- Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, Virnig BA, Cerhan JR (2011) Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study.
- Johnson DR, Olson JE, Vierkant RA, Hammack JE, Wang AH, Folsom AR, Virnig BA, Cerhan JR (2011) Risk factors for meningioma in postmenopausal women: results from the Iowa Women's Health Study. Neuro Oncol 13:1011–1019



14. Koehorst SG, Jacobs HM, Thijssen JH, Blankenstein MA (1993) Detection of an oestrogen receptor-like protein in human meningiomas by band shift assay using a synthetic oestrogen responsive element (ERE). *Br J Cancer* 68:290-294

15. McKinney P (2004) BRAIN TUMOURS: INCIDENCE, SURVIVAL, AND AETIOLOGY. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75:ii12-17

16. Mukherjee, Mukherjee S GS, Chatterjee U, Chatterjee S (2011) Detection of progesterone receptor and the correlation with Ki-67 labeling index in meningiomas.

17. Schildkraut JM, Calvocoressi L, Wang F, Wensch M, Bondy ML, Wiemels JL, Claus EB (2014) Endogenous and exogenous hormone exposure and the risk of meningioma in men. *J Neurosurg* 120:820-826

18. Wigertz A, Lönn S, Hall P, Auvinen A, Christensen HC, Johansen C, Klæboe L, Salminen T, Schoemaker MJ, Swerdlow AJ, Tynes T, Feychting M (2008) Reproductive Factors and Risk of Meningioma and Glioma.

19. Wensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS (2002) Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature.

20. Yu-Shu Yen, Li-Min Sun, Cheng-Li Lin, Shih-Ni Chang, Fung-Chang Sung, Chia-Hung Kao (2014) Higher risk for meningioma in women with uterine myoma: a nationwide population-based retrospective cohort study. <http://dx.doi.org/10.3171/2013.10.JNS131357>

21. Д. А. Димитриев ЕВС (2009) Половые гормоны в регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы. Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева» Чебоксары.

22. Кваша МС (2015) Молекулярно-генетический и иммуногистохимический анализ менингиом головного мозга. vol Том VII. Специальный выпуск. институт им.проф.А.Л.Поленова Санкт-Петербург, pp 24-28

ТҮЙІНДЕМЕ

А.Ж. Жумадильдина, Е.Б. Адильбеков, С.Д. Карибай, К.К. Ахметов

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

МИ МЕНИНГИОМАЛАРЫНЫҢ ДАМУЫНА ЖЫНЫСТЫҚ ГОРМОНДАРДЫҢ ӘСЕРІ

Мақалада ғылыми әдебиет шолулары, ми менингиомаларының дамуына жыныстық гормондардың әсері туралы ұсынылады. Бұған дәлел менингиома тіндеріндегі арнайы рецепторлардағы эстроген-прогестеронның болуы. Осы рецепторлардың болуы менингиомалардың ең

маңызды клиника-морфологиялық сипаттамаларымен арақатынастық орнатады.

Негізгі сөздер: менингиома, прогестерондық рецепторлар, эстрогендік рецепторлар, жыныстық гормондар, жатыр миомасы, оральдық контрацептивтер, еселік гормональдық терапия, гормональдық статус, мидың ісіктері.

SUMMARY

A.Zh. Zhumadildina, Ye.B. Adilbekov, S.D.Karibay, K.K. Akhmetov

JSC «National Centre for Neurosurgery», Astana, Kazakhstan

REPRODUCTIVE HORMONES' INFLUENCE TO MENINGIOMA GERMINATION

The article represents a review of scientific literature about the effect of reproductive hormones on growth of meningioma in the brain. Presence of meningioma estrogen-progesterone specific receptors in the tissues demonstrates it. Presence of these receptors

correlates with the most important clinical and pharmacological characteristics of the meningiomas.

Key words: meningioma, progesterone receptor, estrogen receptor, reproductive hormones, hystero-myoma, oral contraceptive, hormonal replacement therapy, hormonal state.