



УДК 618.19 – 006: 612.621.311 – 092.4

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, ПРОЛАКТИНА И МЕТАБОЛИТОВ ЭСТРОГЕНОВ В ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЕ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ И ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ПРОЛИФЕРАЦИИ В МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

**О.И. КИТ, Е.М. ФРАНЦИЯНЦ,
В.А. БАНДОВКИНА, М.И. ВЕРЕСКУНОВА,
В.Н. КАСЬЯНЕНКО, Е.Ф. КОМАРОВА,
Ю.С. ШАТОВА**

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

e-mail: rnioi@list.ru

В статье описаны данные исследования локальной насыщенности стероидными гормонами, пролактином и гидроксиметаболитами эстрогенов перифокальной зоны злокачественных и доброкачественных опухолей молочной железы. Обнаружено, что как при раке молочной железы, так и в случае фиброзно-кистозной болезни перифокальные зоны опухолей не являются интактными тканями и имеют признаки метаболизма опухолей.

Ключевые слова: рак молочной железы, фиброзно-кистозная болезнь, перифокальная зона, эстрон, эстриол, эстрадиол, прогестерон, тестостерон, пролактин.

Введение. Любой пролиферативный процесс сопровождается рядом метаболических изменений как непосредственно в самой опухоли, так и в тканях, ее окружающих. Интенсивность этих изменений и размеры поражения оказывают существенное влияние на течение и исход заболевания [5]. Несмотря на то, что перифокальная зона не имеет той же гистологической структуры, что и сама опухоль, зачастую ее метаболический статус аналогичен неоплазме. В исследованиях М.Л. Адамьян (2011) установлено, что при миоме матки перифокальная зона миоматозного узла практически не отличается от интактной ткани по гормональному статусу, в отличие от перифокальной зоны рака матки.

В настоящее время не вызывает сомнений гормональная зависимость пролиферативных процессов в молочной железе. Указана важная роль половых гормонов, в частности эстрогенов, прогестерона, андрогенов и пролактина в развитии рака молочной железы и фиброзно-кистозной болезни. Эстрадиол и эстрон представляют собой только 10-15 % от всего количества эстрогеновых производных в клетке, а 85-90% – это метаболиты эстрогенов [3]. Окисление до гидроксипроизводных является главным направлением метаболизма эндогенных стероидов. Изоферменты цитохрома P450 (CYP) добавляют гидроксильную группу в 2-, 4-, 16-положение эстрогенов. 2-гидроксиэстрогены синтезируются главным образом при участии CYP1A2 в печени, а также CYP1A1 в молочной железе и эндометрии. 2 – ОНЕ1 оказывает слабый эффект на пролиферацию по сравнению с 16 α -ОНЕ1, что было показано в исследованиях на клеточных культурах [10]. Литературные данные свидетельствуют о канцерогенной «агрессивности» 16 α -гидроксиэстрогена, известно, что его митогенность в 2 раза выше, чем у эстрадиола, так как 16 α -ОНЕ1 способен ковалентно необратимо связываться с локусами эндоплазматического ретикулума, что обеспечивает стимуляцию ядерных эстрогеновых рецепторов на протяжении дней. Кроме того, 16 α -ОНЕ1 обладает свойствами инициатора и промотора пролиферации и в отношении клеток нормальной ткани молочной железы. В исследованиях *in vivo* было показано, что метаболизм эстрогенов по пути 16-гидроксилирования в 4,6 раз выше у пациенток с РМЖ по сравнению с образцами тканей женщин контрольной группы, перенесших редукционную маммопластику [9].

Несомненна роль пролактина в развитии молочной железы, а также его непосредственное участие в пролиферативных процессах и неоангиогенезе. Результаты нескольких проспективных исследований говорят о том, концентрация пролактина связана с высоким риском развития РМЖ у женщин в постменопаузе, особенно в отношении ER+ опухолей [11].

Целью данного исследования явилось сравнение гормонального статуса перифокальных зон злокачественной и доброкачественной опухоли в молочной железе.

Материалы и методы исследования. Была обследована 31 женщина с фиброзно-кистозной болезнью (ФКБ), морфологическое строение опухолей – узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии. Инфильтрирующий протоковый рак молочной железы был диагностирован у 25 с распространенностью процесса T2N0M0 и T2N1M0. В момент обращения в стационар все пациентки находились в перименопаузальном и раннем менопаузальном периоде. Медиана возраста составила 50,2 \pm 2,1 лет. Определение уровня эстрадиола, эстриола, эстрона, 2-гидроксиэстрогена и 16-гидроксиэстрогена, прогестерона, тестостерона, пролактина проводили в послеоперационном материале - перифокальной зоне опухоли и самой опухоли. В качестве контроля



использовали интактную ткань, полученную при удалении добавочных молочных желез у женщин менопаузального возраста. Определение уровня эстрадиола, эстриола, эстрона, пролактина, прогестерона и тестостерона проводили методом ИФА с помощью наборов «Биохиммак». Содержание метаболитов эстрогенов – 2-гидроксиэстрона (2-ОНЕ1) и 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1) определяли методом иммуноферментного анализа с помощью тест-систем ESTRAMET 2/16 ELISA. Для статистической обработки данных использовали стандартный пакет программ STATISTICA. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t-Стьюдента.

Результаты исследования (см. табл.) показали, что уровень эстрадиола и эстриола в перифокальной зоне рака молочной железы не отличались от показателей в интактной ткани, повышенной в 4,7 раза оказалась лишь локальная насыщенность эстроном. Сумма исследованных эстрогенов была повышена в 3,4 раза. Уровень пролактина и тестостерона в зоне окружающей аденокарциному молочной железы был повышен в 1,6, на фоне сниженного в 1,9 раза прогестерона, по сравнению с интактной тканью молочной железы.

Таблица

Уровень половых гормонов и метаболитов эстрогенов в перифокальных зонах при злокачественном и доброкачественном опухолевых процессах в молочной железе

Показатели	Интактная ткань	Рак молочной железы		ФКБ	
		перифокальная зона	опухоль	перифокальная зона	опухоль
Эстрадиол (пМ/г ткани)	5,8 \pm 0,2	6,3 \pm 0,33	7,5 \pm 0,71	5,7 \pm 0,13	5,9 \pm 0,3
Эстриол (пМ/г ткани)	143,3 \pm 12,1	136,3 \pm 5,0	147,6 \pm 8,7	151,9 \pm 6,9	138,5 \pm 7,8
Эстрон (пМ/г ткани)	267,3 \pm 21,3	1269,1 \pm 931,2	1344,9 \pm 112,71	987,5 \pm 83,51,2,3	740,6 \pm 18,21
E1+E2+E3	416,4 \pm 28,2	1411,7 \pm 1121,2	1499,1 \pm 121,51	1145,1 \pm 541,2,3	885,0 \pm 141
Пролактин (нг/г ткани)	359,5 \pm 21,7	580,9 \pm 541,3	423,1 \pm 28,41	515,6 \pm 48,61	442,5 \pm 32,61
Прогестерон (нг/г ткани)	49,1 \pm 3,1	26,1 \pm 3,21,2	30,9 \pm 2,31	62,7 \pm 5,31,2,3	48,0 \pm 4,2
Тестостерон (пмоль/г ткани)	155,3 \pm 14,2	244,0 \pm 16,01	288,9 \pm 12,11	245,9 \pm 23,8	228,8 \pm 21,1
2ОНЕ1 (нг/г ткани)	1,1 \pm 0,10	0,69 \pm 0,041,2	0,68 \pm 0,071	0,85 \pm 0,07 1,2,3	1,37 \pm 0,21
16ОНЕ1 (нг/г ткани)	0,73 \pm 0,05	0,66 \pm 0,053	1,33 \pm 0,041	0,67 \pm 0,05	0,65 \pm 0,02
2ОН/16ОН	1,7 \pm 0,2	1,05 \pm 0,091,2,3	0,51 \pm 0,021	1,27 \pm 0,092,3	2,1 \pm 0,3

Примечание: 1 – достоверное отличие от интактной ткани; 2 – различия между перифокальными зонами; 3 – отличие от соответствующей опухоли.

В перифокальной зоне рака молочной железы снизился в 1,6 раза уровень 2ОН1 метаболита эстрона, 16ОНЕ метаболит оставался в пределах нормы, вследствие чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОНЕ был ниже, в 1,6 раза по сравнению с интактной тканью. В случае доброкачественной пролиферации в молочной железе перифокальная зона окружающая фиброзно-кистозный узел также как и при раке молочной железы обладала высокой насыщенностью эстроном – в 3,7 раза выше, чем в интактной ткани, и в 2,8 раза повышенной суммой эстрогенов. Уровень пролактина был выше в 1,4 раза, тестостерона – в 1,6 раза и прогестерона – в 1,3 раза, чем в интактной ткани молочной железы. Что касается метаболитов эстрогенов, то изменения затронули только 2-гидроксиэстрон – его концентрация была в 1,3 раза ниже, чем в норме, за счет чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОН снизился в 1,3 раза.

При сравнении перифокальной зоны РМЖ и фиброзно-кистозного узла было обнаружено, что зона окружающая аденокарциному в 1,3 раза более насыщена эстроном, чем ткань окружающая фиброзно-кистозный узел.

Сумма эстрогенов также была в 1,2 раза выше при раке, чем при доброкачественном процессе. Перифокальная зона фиброзного узла была в 2,4 раза больше насыщена прогестероном, чем опухолевое поле аденокарциномы. Отличий в содержании пролактина и тестостерона в исследованных перифокальных зонах выявлено не было. Что касается метаболитов эстрогенов, то, несмотря на то, что изменения в перифокальной зоне рака и доброкачественного процесса были однонаправленные, при раке уровень 2ОН и коэффициент соотношения 2ОН/16ОН были в 1,2 раза ниже, чем при ФКБ.



Далее представляло интерес сравнить гормональный статус перифокальных зон при раке молочной железы и фиброзно-кистозной болезни с уровнем половых гормонов и их метаболитов соответствующих опухолей. Было обнаружено, что перифокальная зона аденокарциномы по содержанию половых гормонов не отличалась от самой опухоли, за исключением более высокого уровня пролактина – в 1,6 раз выше, чем в опухоли.

При исследовании метаболитов эстрогенов установлено, что в злокачественной опухоли, в отличие от перифокальной зоны, произошло повышение 16-ОНЕ метаболита в 2 раза, за счет чего коэффициент соотношения 2ОН/16ОН был ниже в 2 раза по сравнению с перифокальной зоной и в 3 раза по сравнению с интактной тканью.

Перифокальная зона фиброзно-кистозного узла отличалась от доброкачественной опухоли в 1,3 раза большей насыщенностью эстроном и в результате этого в 1,3 раза повышенной суммой исследованных эстрогенов, а также в 1,3 раза повышенным уровнем прогестерона. Что касается эстрогеновых метаболитов, то в перифокальной зоне уровень 2ОН был ниже, чем в опухолевом узле в 1,6 раз, а коэффициент соотношения 2ОН/16ОН ниже в 1,7 раз. Если принять точку зрения сторонников положения о том, что узловатая форма фиброзно-кистозной мастопатии является факультативным предраком молочной железы, то очевиден путь нарушения метаболизма эстрогенов, заключающийся в усиленном локальном синтезе эстрона и приводящий в дальнейшем к развитию неоплазмы. И с этих позиций усиленное локальное накопление эстрона можно признать патогенетическим моментом развития рака молочной железы.

Анализируя полученные результаты в целом можно заключить, что перифокальные зоны как доброкачественного, так и злокачественного опухолевых процессов в молочной железе не являются интактными тканями и обладают измененным гормональным статусом, зачастую дублирующим метаболизм в опухоли. В процессе данного исследования выявлена существенная роль увеличения локальной насыщенности молочной железы эстроном, за счет которого в тканях выявлялась абсолютная гиперэстрогения. Литературные данные свидетельствуют о том, что уровень эстрогенов в опухолях молочной железы выше, чем в плазме, и это объясняется их синтезом в органе. Эстрогены синтезируются как в гонадах, так и вне их на основе одного и того же механизма – образование из андрогенных предшественников, катализируемое ароматазой. Существует доказательство того, что в опухоли и прилежащей к ней нормальной ткани молочной железы концентрация ароматазной активности выше, чем в остальных участках молочной железы, и это объясняется стимулирующим паракринным влиянием опухолевых клеток [3]. Они «создают» условия для последующей стимуляции их репродукции.

Сформулирована гипотеза, что локальное увеличение эстрогенов является промотором уже возникшего опухолевого роста. Опухоль увеличивает генную экспрессию ароматазы в окружающих тканях. Такое взаимовлияние эстрогенов на рост опухолевых клеток и опухолевых клеток на усиление аутокринной и паракринной секреции ароматазы типично, например для РМЖ [4]. В нашем исследовании концентрация тестостерона в молочных железах превышала физиологическую норму в 1,6-1,9 раз, причем перифокальные зоны доброкачественного и злокачественного процессов по уровню андрогенизации не отличались друг от друга. Можно предположить негативную роль высокой концентрации андрогенов у менопаузальных женщин в усиленной продукции эстрона при пролиферативных процессах в молочной железе. Как следствие повышения концентрации тканевого эстрона изменился его метаболизм в сторону снижения продукции физиологического 2ОН – метаболита, в результате чего снизился коэффициент соотношения 2ОН/16ОН. Нарушение продукции гидроксиметаболитов эстрона в настоящее время рассматривается как свидетельство качественных изменений в стероидогенезе и предрасположенности к развитию некоторых злокачественных новообразований, в частности рака тела матки [3]. Несмотря на то, что тенденция при ФКБ и РМЖ была общей, в случае доброкачественной пролиферации интенсивность изменений была меньше.

Также общим моментом для исследованных пролиферативных процессов в молочной железе явилась локальная гиперпролактинемия, причем перифокальная зона рака молочной железы обладала более высоким уровнем пролактина, нежели сама опухоль. Наши результаты согласуются с данными, описанными в литературе о повышении уровня пролактина в организме онкологических больных и, в частности, в ткани рака молочной железы [8]. Факт наличия гиперпролактинемии у больных с аутоиммунными заболеваниями позволил предположить, что пролактину присущи иммунорегуляторные свойства. В настоящее время установлено, что пролактин выполняет роль гормона, и цитокина, способного влиять на метаболизм клетки, усиливая ее рост и деление. В отношении молочной железы считается, что адипоциты являются потенциальным источником относительно высокой концентрации пролактина в месте формирования опухоли, обеспечивая основные звенья патогенеза рака этого органа. Считается, что одним из механизмов опухолевой прогрессии в молочной железе является существенное изменение уровня пролактина и экспрессии рецепторов к нему. Была также обнаружена прямая связь между количеством рецепторов пролактина и эстрогенов [7].



Отличием ФКБ от РМЖ оказалось отсутствие прогестинового дефицита при доброкачественном процессе как в фиброзном узле, так и в зоне его окружающей. Известно, что одним из признанных механизмов влияния прогестинов на пролиферативную активность клеток молочной железы и матки является ингибирование синтеза и индукция ферментов метаболизма эстрогенов - 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и эстрон-сульфатазы. Наряду с этим, важную роль в регуляции прогестинами пролиферативной активности клеток молочной железы и матки играет система факторов роста, однако данные по указанному вопросу достаточно противоречивы и требуют дальнейшего изучения [6].

Выводы. Таким образом, исследование показало, что патогенетическим моментом развития рака молочной железы явился повышенный локальный синтез эстрогена, затронувший не только саму опухоль, но и перифокальную зону, с накоплением в аденокарциноме метаболита 16 α -гидроксиэстрон, обладающего более выраженной биологической активностью, при нарушении образования 2-гидроксиэстрогена как в опухоли, так и в окружающей ее ткани, что возможно снижало защиту опухолевого поля на фоне повышенной пролактинемии, прогестинового дефицита и усиленной андрогенизации.

Доброкачественный пролиферативный процесс, как и РМЖ, протекает на фоне повышенного эстрогена, тестостерона и пролактина, однако не имеет прогестинового дефицита. Нарушения метаболизма эстрогена аналогичны РМЖ, но меньшей интенсивности. В последнее время считают, что злокачественные опухоли крайне редко образуются в совершенно здоровом органе. Фоновые заболевания, на почве которых возникает рак, могут влиять на клинические проявления, маскируя картину опухолевого заболевания [2]. Поэтому, подводя итог, можно предположить, что любой пролиферативный процесс в молочной железе требует пристального внимания, так как сопровождается выраженными нарушениями гормонального статуса и не является «изолированным», так как перифокальные зоны несут в себе все метаболические признаки перерождающейся ткани.

Литература

1. Адамян, М.Л. Роль некоторых метаболических и морфологических изменений эндометрия в патогенезе рака тела матки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М.Л. Адамян. – Ростов н/Д, 2011. – 24 с.
2. Безуглов, В.В. Очерки липидологии онкологического процесса / В.В. Безуглов, С.С. Коновалов // Липиды и рак. – СПб. : Прайм-Еврознак, 2009.
3. Бершгейн, Л. М. Онкоэндокринология / Л.М. Бершгейн. – СПб. : Наука, 2004. – 343 с.
4. Гарин, А.М. Эндокринная терапия и гормонозависимые опухоли / А.М. Гарин. – М., 2005. – 238 с.
5. Киселев, В.И. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика / В.И. Киселев, И.С. Сидорова, А.Л. Унаниян, Е.Л. Муйжнек. – М. : Медпрактика, 2011. – 468 с.
6. Федосов, А.В. Прогестинь: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей / А.В. Федосов, А.В. Семейкин // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, №1. – С. 26-34.
7. Щепотин, И.Б. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы / И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Е.А. Костюченко // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 131-139.
8. Gerbe-Medhin, M. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer / Gerbe-M.Medhin, L.G. Kindblom, H. Wenbo et. al. // Amer. J.Pathol. – 2001. – Vol. 158. – P. 1217-1222.
9. Lewis, J.S. Differential effects of 16 α -hydroxyestrone and 2-methoxyestradiol on cyclin D1 involving the transcription factor ATF-2 in MCF-7 breast cancer cells / J.S. Lewis, T.J. Thomas, R.G. Pestell // J. Mol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 34, № 1. – P. 91-105.
10. Mooberry, S.L. Mechanism of action of 2-methoxyestradiol: new developments / S.L. Mooberry // Drug Resist. Updat. – 2003. – Vol. 6. – P. 355-361.
11. Tworoger, S.S. Plasma prolactin concentrations and risk of postmenopausal breast cancer / S.S. Tworoger, A.H. Eliassen, B. Rosner // Cancer Res. – 2004. – Vol. 64, № 18. – P. 6814-6909.

CONCENTRATION OF SEX HORMONES, PROLACTIN AND ESTROGEN METABOLITES IN PERIFOCAL ZONE AT MALIGNANT AND BENIGN PROLIFERATION IN BREAST

**O.I. KIT, E.M. FRANTZIYANTZ,
V.A. BANDOVKINA, M.I. VERESKUNOVA,
V.N. KASYANENKO, E.F. KOMAROVA,
Y.S. SHATOVA**

Rostov Research Oncological Institute

e-mail: rnioi@list.ru

The paper presents data on local saturation of perifocal zone of malignant and benign breast tumours with steroid hormones, prolactin and estrogen hydroxymetabolites. It has been revealed that peripheral zones of tumors both at breast cancer and fibro-cystic disease are not intact tissues and have signs of tumour metabolism.

Keywords: breast cancer, fibro-cystic disease, perifocal zone, estron, estriol, estradiol, progesterone, testosterone, prolactin.