

## СОДЕРЖАНИЕ ПРОГЕСТЕРОНА И ПРОЛАКТИНА В ТКАНИ ОПУХОЛЕЙ ОРГАНОВ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ У МЕНОПАУЗАЛЬНЫХ ЖЕНЩИН БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Шатова Ю. С., Верескунова М. И., Черярина Н. Д., Позднякова В. В., Пржедецкий Ю. В.

ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Ростов-на-Дону, Россия (344037, Ростов-на-Дону, ул. 14-ая линия, 63), e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

Проведено исследование содержания прогестерона и пролактина в образцах тканей солитарных злокачественных опухолей молочной железы T2N0M0 и T2N1M0 и эндометрия T1cN0M0 и T2N0M0 стадии, доброкачественных опухолей – узловой формы фиброзно-кистозной мастопатии и миомы матки, а также при синхронно развивающемся раке молочной железы T2N0M0 и T2N1M0 и миомы матки у больных в постменопаузе. В качестве контрольных образцов использовали интактную ткань молочной железы и эндометрия. Установлено, что уровень пролактина был повышен во всех исследуемых образцах тканей опухолей молочной железы, однако степень прироста содержания гормона была не одинаковой, и максимальная отмечалась при сочетании рака молочной железы и миомы матки. В опухолях матки различного генеза также найдены отличия в содержании пролактина с максимумом в ткани миомы матки при самостоятельном процессе и при сочетании со злокачественной опухолью молочной железы. При самостоятельном развитии опухолей как в молочной железе, так и эндометрии отмечалось снижение содержания прогестерона, а в ткани доброкачественных опухолей (узловая форма ФКБ и миома) изменения уровня гормона относительно интактной ткани не найдено. При сочетании рака молочной железы и миомы матки в обоих образцах тканей обнаружено снижение уровня прогестерона в 1,9 раза и 2,2 раза соответственно по сравнению с интактными тканями молочной железы и миометрия.

Ключевые слова: пролактин, прогестерон, рак молочной железы, рак эндометрия, миома, сочетанная патология гениталий.

## THE CONTENT OF PROGESTERONE AND PROLACTIN IN THE TISSUE FROM THE TUMORS OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM AMONG THE POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH BREAST CANCER

Frantsiyants E. M., Komarova E. F., Shatova J. S., Vereskunova M. I., Cheryrina N. D., Pozdnykova V. V., Przhedetskiy Y. V.

FSBD «RNIOI» Ministry of Health of RF, Rostov-on-Don, Russia (344037), Rostov-on-Don, 14-line 63), e-mail: [rnioi@list.ru](mailto:rnioi@list.ru)

The researching of the progesterone and prolactin levels in the probes of the tissue from the solid malignant breast tumors T2N0M0 and T2N1M0 and endometrium T1cN0M0 and T2N0M0, benign tumors (fibrocystic disease with nodal growth and hysteromyoma) and combined pathology with breast cancer T2N0M0 and T2N1M0 and hysteromyoma was performed in the group of postmenopausal women. The probes of intact tissue from the mammary glands and endometrium were used as a control. In all probes of the tissue from the breast tumors the prolactin level was increased but the rate of increasing was not similar with the maximum in the group of breast cancer combined with hysteromyoma. The differences in the level of prolactin were founded in the uterine tumors. The maximal level was in the tissue from hysteromyoma along and in combination with breast cancer. In the group of isolating tumors in mammary glands or endometrium the decreasing of progesterone level was in malignant tissue only. There were no changes in the hormone's level in the probes from the benign tumors (fibrocystic disease with nodal growth and hysteromyoma) by the side of intact tissue. The decreasing of hormone's level in 1,9 and 2,2 relatively was founded in breast cancer in combination with hysteromyoma in both probes by the side of intact tissues of mammary gland and endometrium.

Key words: prolactin, progesterone, breast cancer, endometrial cancer, hysteromyoma, combined pathology.

### Введение

К настоящему моменту в отечественной и зарубежной литературе опубликовано немного исследований, посвященных изучению влияния прогестерона на развитие злокачественных новообразований органов репродуктивной системы у женщин в постменопаузе. Существует мнение о механизме «накопления» гормона в ткани, однако конкретные механизмы регуляции пролиферативной активности клеток-мишеней прогестинами изучены недостаточно. Считается, что прогестерон снижает митогенный эффект эстрогенов путем воздействия на уровень рецепторов эстрадиола в тканях-мишенях (молочная железа и эндометрий), а также митогенную активность факторов роста: IGF, TGF [1].

Гормон гипофиза пролактин в норме необходим для нормального развития и функционирования молочной железы, регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток в период беременности и лактации. Однако ряд исследований подтверждает, что как нормальная, так и опухолевая ткань молочной железы является источником пролактина, который выступает в качестве ауто/паракринного стимулятора пролиферации [9]. Рецепторы к пролактину и сам гормон были обнаружены примерно в 70 % биопсийных образцов ткани от больных РМЖ [10].

В связи с этим целью данного исследования явилось изучение уровня прогестерона и пролактина в тканях доброкачественных и злокачественных опухолей молочной железы и матки в самостоятельном варианте и при сочетании рака молочной железы и миомы матки.

### **Материалы и методы исследования**

Исследование содержания прогестерона и пролактина было проведено: в образцах тканей солитарных злокачественных опухолей молочной железы T2N0M0 и T2N1M0 (n=24) и эндометрия T1cN0M0 и T2N0M0 стадии (n=21), доброкачественных опухолей – узловой формы фиброзно-кистозной мастопатии (n=15) и миомы матки (n=14), а также при синхронно развивающемся раке молочной железы T2N0M0 и T2N1M0 и миомы матки (n=12). Образцы ткани были получены при оперативном лечении больных. В качестве контрольных образцов использовали ткань молочной железы (n=16), полученную во время операций по поводу редукции молочных желез, и интактную ткань эндометрия, полученную при оперативном лечении больных миомой матки (n=14). В каждом конкретном случае было получено добровольное письменное согласие больной на проведение исследования.

Все больные были в возрасте от 55 до 72 лет (медиана возраста составила 62,5 лет). Все больные находились в менопаузе от 7 до 24 лет. По гистологической структуре все злокачественные новообразования молочной железы и эндометрия представляли собой аденокарциномы преимущественно умеренной степени дифференцировки.

Определение уровня пролактина и прогестерона проводили методом ИФА с помощью наборов группы компаний «Биохиммак».

Статистическая обработка полученных данных была осуществлена с помощью компьютерного пакета программы «Statistica 6,0», оценка достоверности произведена с использованием t-критерия Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение

Установлено, что уровень пролактина был повышен во всех исследуемых образцах тканей опухолей молочной железы, однако степень прироста содержания гормона была не одинаковой (таблица 1). Так, в ткани злокачественной опухоли молочной железы при первичном самостоятельном процессе уровень пролактина был повышен лишь на 12,2 % относительно интактной ткани, тогда как в ткани опухоли при сочетании рака молочной железы и миомы матки повышение составило 61 %. Интересно, что в ткани доброкачественной опухоли (узловой форме фиброзно-кистозной мастопатии) содержание пролактина превышало нормативные значения на 23,1 %, т.е. было выше, чем при первичном самостоятельном злокачественном процессе.

Таблица 1

### Содержание пролактина и прогестерона в тканях опухоли органов женской репродуктивной системы

Образцы ткани		Пролактин (нг/г тк.)	17-ОНР (нг/г тк.)
Интактная ткань молочной железы		359,5±21,7	49,1±3,8
Интактная ткань миометрия		298,1±26,1	72,3±5,9
Интактная ткань эндометрия		296,4±23,7	77,2±6,2
Самостоятельные опухоли молочной железы	РМЖ	413,1±28,4	30,9±2,3 <sup>1</sup>
	узловая форма ФКБ	442,5±32,6 <sup>1</sup>	48,0±4,2 <sup>2</sup>
Самостоятельные опухоли тела матки	РТМ	344,0±26,7	39,8±3,4 <sup>1</sup>
	миома матки	395,5±18,6 <sup>1,2</sup>	67,3±5,4 <sup>2</sup>
Полинеоплазия (рак молочной железы+миома матки)	РМЖ	578,8±43,6 <sup>1,3</sup>	25,5±1,6 <sup>1,3</sup>
	миома матки	370,1±31,8 <sup>1</sup>	32,2±2,4 <sup>1,3</sup>

Примечание: <sup>1</sup> – достоверно по отношению к соответствующей интактной ткани;

<sup>2</sup> – достоверно по отношению к ткани злокачественной опухоли;

<sup>3</sup> – достоверно по отношению к ткани соответствующей солитарной опухоли.

Наши результаты согласуются с данными, описанными в литературе, о повышении уровня пролактина в организме онкологических больных, и, в частности, в ткани рака молочной железы [6]. 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 [2]. Это положение подтверждается и исследованием Clevenger et al (1995), показавшим, 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 [6].

В опухолях матки различного генеза также найдены отличия в содержании пролактина (таблица 1). В ткани злокачественной опухоли эндометрия уровень пролактина оказался повышенным на 15,4 % относительно ткани интактного эндометрия, в ткани миомы матки при самостоятельном процессе и при сочетании со злокачественной опухолью молочной железы – повышенным в среднем на 29,2 % относительно ткани интактномиометрия.

В литературе имеются противоречивые данные о влиянии пролактина на развитие злокачественного процесса в матке. Известно, что пролактин регулирует чувствительность матки к эстрогенам. Некоторые исследователи не находят участия пролактина в развитии эстрогензависимых процессов в матке [3]. Однако в большинстве исследований анализируется кратковременное воздействие эстрогенов, при котором в матке успевают развиться только некоторые эффекты, такие как увеличение массы, активация пролиферации и рост клеток, тогда как изменения в морфологии эпителиальных клеток и собственно формирование гиперплазии и рака требуют для своего развития длительного воздействия эстрогенов [5]. При длительном воздействии эстрогенов получены убедительные доказательства того, что пролактин препятствует формированию гиперплазии эндометрия и угнетает эстрогениндуцированную пролиферацию и рост клеток в матке у мышей [8].

Гиперплазированный эндометрий хуже реагирует на действие прогестерона, а это, в свою очередь, способствует прогрессированию гиперплазии и уменьшению синтеза пролактина в самом эндометрии. Хорошо известно, что прогестерон стимулирует синтез пролактина в клетках стромы эндометрия. Пролактин опосредует многие эффекты

прогестерона, включая децидуальную трансформацию эндометрия, при отсутствии которой или при ее неполноценности также имеется почва для развития и прогрессирования гиперплазии [7]. К сожалению, мы не встретили исследований по влиянию пролактина на ткань миометрия.

В результате исследования уровня прогестерона в изучаемых нами образцах тканей обнаружено, что при самостоятельном развитии опухолей в молочной железе снижение содержания прогестерона было только в ткани рака молочной железы – на 37,1 %, тогда как в ткани доброкачественной опухоли (узловая форма ФКБ) изменения уровня гормона относительно интактной ткани не найдено (таблица 1). Найдено снижение в 1,9 раза содержания прогестерона и в ткани рака эндометрия относительно соответствующих контрольных образцов, тогда как в ткани миомы матки при указанном варианте развития уровень его не отличался от нормативных показателей. Вместе с тем при сочетании рака молочной железы и миомы матки в обоих образцах тканей обнаружено снижение уровня гормона в 1,9 раза и 2,2 раза соответственно, по сравнению с интактными тканями молочной железы и миометрия.

Следует обратить внимание, что направленность изменения изученных гормонов в образцах опухолевой ткани при различных вариантах развития, так же, как и при исследовании метаболизма эстрогенов, указывает на готовность доброкачественной опухоли миометрия – миомы матки к формированию патологической метаболической взаимосвязи со злокачественными новообразованиями репродуктивных органов, сопровождающейся неконтролируемой пролиферацией.

Одним из признанных механизмов влияния прогестина на пролиферативную активность клеток молочной железы и матки является ингибирование синтеза и индукция ферментов метаболизма эстрогенов –  $17\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы и эстронсульфатазы. 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 [1].

### **Список литературы**

1. Федосов А. В., Семейкин А. В. Прогестины: молекулярные механизмы контроля пролиферации и апоптоза клеток чувствительных тканей // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 1. – С. 26-34.
2. Щепотин И. Б., Зотов А. С., Костюченко Е. А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы // Вопросы онкологии. – 2007. – Т. 53, № 2. – С. 131–139.

3. Borgundvaag B., Kudlow J. E., Mueller S. G., George S. R. Dopamine receptor activation inhibits estrogen-stimulated transforming growth factor- $\alpha$  gene expression and growth in anterior pituitary, but not in uterus // *Endocrinology*. – 1992; 130: 3453-3458.
4. Clevenger C. V., Chang W. P., Ngo W. et al. Expression of prolaktin and prolaktin receptor in human breast carcinoma // *Amer. J. Pathol.* – 1995. – Vol.146. – P. 695-705.
5. Deligdisch L. Hormonal pathology of the endometrium // *Mod Pathol.* – 2000; 13: 285-294.
6. Gerbe-Medhin M., Kindblom L.G., Wenbo H. et. al. Growth hormone receptor is expressed in human breast cancer // *Amer. J. Pathol.* – 2001. – Vol.158. – P.1217-1222.
7. Goffin V., Binart N., Touraine P., Kelly P. A. Prolactin: the new biology of an old hormone // *Annu Rev Physiol.* – 2002; 64: 47-67.
8. Gunin AG, Emelianov VU, Tolmachev AS. Expression of estrogen receptor- $\alpha$ , glucocorticoid receptor, beta-catenin and glycogen synthase kinase-3- $\beta$  in the uterus of mice following long-term treatment with estrogen and glucocorticoid hormones // *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2003, 107, 1, 62-67.
9. Reynolds C., Montone K.T., Powell C.M. Expression of prolactin and its receptor in human breast carcinoma // *Endocrinology*. – 1997. – Vol. 138. – P. 5555–5560.
10. Swaminathan G., Varghese B., Fuchs S.Y. Regulation of prolactin receptor levels and activity in breast cancer // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia*. – 2008. – Vol. 13, № 1. – P. 81-91.

**Рецензенты:**

Шихлярова Алла Ивановна, доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Южного научного центра РАН, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт», Министерство здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.

Максимов Геннадий Константинович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник Южного научного центра РАН, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт», Министерство здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону.