

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС КАК ФАКТОР РИСКА ТРАНСФОРМАЦИИ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В НЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС

Чеснокова Н.П.¹, Барсуков В.Ю.^{1,2}, Горячева В.С.³, Кучина В.С.¹

¹ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского Минздрава России», Саратов, e-mail: v.kuchina@mail.ru;

²НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Саратов II «РЖД», Саратов;

³ГУЗ «Областной онкологический диспансер №2», Саратов

Комплексное клинико-лабораторное обследование пациенток с начальными стадиями узловой формы рака молочной железы T1-2N0M0 (PMЖ) и фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) с преобладанием фиброзного компонента, находящихся на лечении на кафедрах хирургии и онкологии ФПК и ППС (кафедра факультетской хирургии и онкологии) на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II» ОАО «РЖД» в период с 2013–2016 гг., позволило обнаружить принципиальные различия в изменении гормонального баланса при той и иной формах патологии. Определение содержания гормонов в крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «DRG» (Германия) и «АлкорБио» (Санкт-Петербург). Результаты исследований обработаны с использованием программы «Microsoft Excel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997), «Statistica 99» (версия 5,5 А, «Statsoft, Inc» Москва, 1999), позволяющим определять величину критерия достоверности Стьюдента, достоверности различий. На локальных стадиях PMЖ обнаружено возрастание уровня эстрадиола в крови, на фоне снижения количества прогестерона при отсутствии изменений содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). В группе пациенток с ФКМ выявлено менее выраженное увеличение содержания эстрадиола в крови, чем при PMЖ, на фоне значительного возрастания уровня прогестерона и снижения содержания ФСГ. Количество кортизола в крови пациенток с доброкачественной дисплазией молочной железы и на фоне неопластического процесса не изменялось. Таким образом, формирование стадий инициации и промоции при PMЖ связано с нарушением тканевой конверсии гормонов стероидного происхождения, при отсутствии изменений центрогенного влияния ФСГ на внегонадный биосинтез эстрогенов. При ФКМ одновременное увеличение содержания в крови эстрадиола и прогестерона оказывает тормозный эффект на синтез ФСГ.

Ключевые слова: гормональный дисбаланс, фиброзно-кистозная мастопатия, рак молочной железы.

HORMONAL IMBALANCES AS A RISK FACTOR TRANSFORMATION OF BENIGN BREAST DYSPLASIA IN NEOPLASTIC PROCESSES

Chesnokova N.P.¹, Barsukov V.Yu.², Goryacheva V.S.³, Kuchina V.S.¹

¹V.I. Razumovsky Saratov State Medical University of Russian Minzdrav State Government-Funded Educational Institution of Higher Professional Education, Saratov, e-mail: v.kuchina@mail.ru;

²Railway Clinical Hospital at the Saratov-II Station of the RZhd OAO (Open Joint-Stock Company) Non-Government Healthcare Institution, Saratov;

³Regional oncologic dispensary No. 2, Saratov

Complex clinical and laboratory examination of patients suffering from incipience of T1-2N0M0 node-positive breast cancer and fibroid predominant fibrocystic breast disease who had a course of treatment in the Department of Surgery and Oncology of the Advanced Training and Professional Retraining Department (Departmental Surgery and Oncology) at the Railway Clinical Hospital at Saratov II Station of the Russian Railways OAO (Open Joint-Stock Company) in 2013–2016, has allowed us to find principal differences of changes in hormone balance in one or another pathology. Hormone level in the blood has been measured with the help of enzyme-linked immunosorbent assay using the DRG (Germany) and Alkorbio (Saint Petersburg) reagents. The examination findings have been processed with the Microsoft Excel 97 SR-1 (Microsoft, 1997) and Statistica 99 (version 5.5 A, Statsoft Inc., Moscow, 1999) allowing us to define the Student validation criterion and statistical significance. During local stages of breast cancer, increase of estradiol level in the blood was found with underlying decline in the progesterone level while no changes in the amount of the follicle-stimulating hormone (FSH) were observed. The estradiol level increase was less significant in patients suffering from fibrocystic breast disease than in those suffering from breast cancers with underlying significant increase of the progesterone level and decline of the FSH level. The cortisol level did not change in patients suffering from benign mammary dysplasia and with underlying neoplastic processes. Thus, formation of the breast cancer

initiation and promotion stages is connected to the steroid hormones conversion in tissues with no changes in centrogenous effect, which the FSH has on extragonadal biosynthesis of estrogens. Simultaneous growth of the estradiol and progesterone in the blood in the fibrocystic breast disease has an inhibiting effect on the FSH synthesis.

Keywords: hormone balance, fibro-cystic mastopathy, breast cancer.

Рак молочной железы – одно из самых распространенных заболеваний среди женщин, составляет около 18 % в структуре женской онкопатологии и является одной из основных причин смерти женщин после 50 лет, страдающих онкологическими заболеваниями. Обращает на себя внимание тот факт, что одним из факторов риска развития рака молочной железы (РМЖ) является фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ), частота встречаемости которой в популяции доброкачественных заболеваний молочных желез достигает 30–70 % случаев [4].

Согласно данным литературы, развитие доброкачественной дисплазии молочных желез связано с иницирующим влиянием гиперэстрогении на фоне абсолютной или относительной недостаточности прогестерона, в то же время, гиперэстрогения является одним из ведущих патогенетических факторов развития РМЖ [3].

Как известно, характерным морфологическим признаком фиброзно-кистозной мастопатии является нарушение соотношения соединительнотканых и эпителиальных компонентов в ткани молочной железы на фоне диффузных гиперпластических и регрессивных процессов [10]. Между тем рак молочной железы – это неопластический процесс, характеризующийся «безудержной» пролиферацией атипичных клеток, связанной с экспрессией протоонкогенов на фоне подавления активности супрессирующих генов и генов апоптоза [5, 6, 10]. К общим закономерностям развития малигнизации клеток различной морфофункциональной организации относятся аплазия, метаплазия, дисплазия, а также формирование инвазивного, деструктивного роста и метастазирование малигнизированных клеток. Клинически значимые метастазы появляются лишь после многоэтапного отбора и прогрессирования чрезвычайно агрессивных атипичных клеток на фоне многократных генных мутаций и хромосомных аббераций или эпигеномных механизмов действия разнообразных канцерогенов физической, химической и биологической природы [1, 3, 9].

Среди химических канцерогенов эндогенной природы ведущее значение имеют эстрогены – мощные стимуляторы пролиферативной активности клеток репродуктивной системы у женщин [3, 11,6].

Одной из актуальных проблем современной онкологии является установление механизмов трансформации доброкачественной дисплазии молочной железы в неопластический процесс, в частности роли гормонального дисбаланса в виде абсолютной

или относительной гиперэстрогении в инициации процессов малигнизации эпителиальных клеток молочной железы.

В связи с вышеизложенным, считаем целесообразным провести сравнительную оценку изменений гормонального баланса у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией (с преобладанием фиброзного компонента) и при развитии начальных стадий узловой формы рака молочной железы.

Цель исследования

Установить особенности нарушений содержания в крови гормонов (фолликулостимулирующего гормона, прогестерона, эстрадиола и кортизола), регулирующих процессы пролиферации и дифференцировки органоспецифических клеточных элементов и функциональную активность репродуктивных органов, при доброкачественной дисплазии молочных желез – фиброзно-кистозной мастопатии и узловой форме рака молочной железы без метастазов.

Материалы и методы исследования

Для решения поставленных в работе цели и задач проводилась сравнительная оценка содержания в крови пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией и узловой инфильтрирующей протоковой формой рака молочной железы гормонов эстрадиола, прогестерона, фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), кортизола. Исследование гормонального статуса проведено однократно в момент поступления пациенток в стационар, до проведения лечебных мероприятий, на кафедрах хирургии и онкологии ФПК и ППС (кафедра факультетской хирургии и онкологии) на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов II» ОАО «РЖД» в период с 2013–2016 гг.

С целью верификации диагноза были использованы традиционные методы обследования, включающие осмотр и пальпацию опухоли, лимфатических узлов, а также маммографию, ультразвуковую диагностику, методы цитологического и патоморфологического анализа, оценку экспрессии эстрогенов и прогестина в клетках рака молочной железы.

В каждую из групп наблюдения было включено по 30 пациенток в возрасте 50–60 лет (постменопаузальный и климактерический периоды).

В 1-ую группу были включены пациентки с узловой инфильтрирующей протоковой формой рака молочной железы без метастазов (стадии T1-2N0M0 по системе классификации злокачественных опухолей TNM, издание 6, 2006 г.). Другие морфологические формы РМЖ: дольковый рак, инфильтрирующий протоковый рак с преобладанием внутريدолькового компонента и др., были исключены из исследования.

Во 2-ую группу включено аналогичное число пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией с преобладанием фиброзного компонента.

В 3-ую группу (контроля) включены 30 пациенток соответствующего возраста без клинически выраженных проявлений какой-либо соматической или гинекологической патологии.

Содержание гормонов в крови проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы «DRG» (Германия) и «АлкорБио» (Санкт-Петербург). Результаты исследований обработаны с использованием программы «MicrosoftExcel, 97 SR-1» (Microsoft, 1997), «Statistica 99» (версия 5,5 А, «Statsoft, Inc» Москва, 1999), позволяющим определять величину критерия достоверности Стьюдента, достоверности различий.

Результаты исследования и их обсуждение

Прежде всего была проведена сравнительная оценка содержания эстрогенов в крови пациенток с узловой инфильтрирующей протоковой формой РМЖ и фиброзно-кистозной мастопатией с преобладанием фиброзного компонента.

Как оказалось, при той и другой формах патологии, т.е. при развитии неоплазии и доброкачественной дисплазии молочной железы имело место резкое возрастание уровня эстрадиола в крови. Однако уровень эстрадиола в крови у пациенток при РМЖ был значительно выше такового показателя у пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией (таблица).

Показатели гормонального статуса крови при фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием фиброзного компонента и узловой форме рака молочной железы у пациенток климактерического и постменопаузального возрастных периодов

Изучаемые показатели	Контрольная группа		ФКМ с преобладанием фиброзного компонента			Узловая форма РМЖ		
	n	M+m	n	M+m	P	n	M+m	P
ФСГ МЕ/л	15	64,27+8,21	15	25,09+5,64	P<0,05	15	61,92+6,02	P>0,05 P1<0,05
Прогестерон нмоль/л	15	0,52+0,035	15	2,32+0,62	P<0,05	15	0,44+0,031	P<0,05 P1<0,05
Эстрогены (эстрадиол) пг/мл	15	52,2+3,41	15	65,27+4,02	P<0,05	15	87,02+3,57	P<0,001 P1<0,05
Кортизол нмоль/л	15	380,41+22,15	15	338,87+35,17	P> 0,05	15	362,14+20,08	P>0,05 P1>0,05

Примечание: P – рассчитано по отношению к соответствующим показателям группы контроля; P1 – рассчитано по отношению к соответствующим показателям у пациенток с ФКМ.

Как известно, важную роль в регуляции метаболических процессов и дифференцировки клеточных элементов репродуктивных органов отводится прогестинам, обеспечивающим в определенной степени антиэстрогенный эффект на метаболические и пролиферативные процессы. Последнее определило характер исследования содержания прогестерона в крови пациенток указанных групп наблюдения.

Результаты проведенных нами исследований позволили обнаружить, что развитие фиброаденомы молочной железы сопровождалось резким возрастанием уровня прогестерона в крови, в то время как формирование локальных стадий узловой формы РМЖ имело место на фоне некоторого снижения уровня прогестерона по сравнению с показателями контроля. Таблица.

Касаясь характера изменений центрогенных влияний ФСГ на органы репродуктивной системы, следует отметить, что уровень этого гормона в крови при фиброзно-кистозной мастопатии значительно снижался по сравнению с показателями контроля на фоне, как указывалось выше, возрастания уровня эстрадиола и прогестерона у пациенток данной группы наблюдения. Указанный факт свидетельствует о сохранении принципа «обратной связи» или «плюс-минус взаимодействия» между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гонадной системами, а также органами и тканями, обеспечивающими внегонадный синтез половых гормонов в постменопаузальном периоде. Таблица.

В группе пациенток с узловой формой РМЖ уровень ФСГ в крови практически не изменялся по сравнению с таковым показателем контроля, несмотря на резкое возрастание содержания эстрадиола и снижение количества прогестерона в крови. Таким образом, формирование начальных стадий неоплазий молочной железы сочеталось с выраженной гиперэстрогенией периферического происхождения при отсутствии возрастания активирующих центрогенных влияний гипоталамо-гипофизарной системы на органы и ткани – продуценты половых гормонов. При этом избыточная концентрация эстрадиола внегонадного происхождения на фоне недостаточной продукции прогестерона не обеспечивает тормозного эффекта на продукцию ФСГ.

Сравнительный анализ содержания кортизола в крови пациенток с указанными формами патологий молочных желез свидетельствовал об отсутствии каких-либо изменений уровня этого гормона в крови по сравнению с показателем контроля как в группе пациенток с фиброзно-кистозной мастопатией, так и с узловой формой рака молочной железы. Таблица.

Таким образом, сравнительная оценка состояния гормонального баланса в системе ФСГ, эстрадиола, прогестерона, кортизола при доброкачественной дисплазии и неоплазии молочной железы позволила обнаружить принципиальные различия в соотношении содержания указанных гормонов. Так, в крови пациенток при ФКМ имело место снижение уровня ФСГ и возрастание уровня эстрадиола в крови, при одновременном усилении синтеза прогестерона. В крови пациенток с узловой формой РМЖ (T1-2N0M0) имело место резкое возрастание уровня эстрадиола, выраженного в значительно большей степени, чем при ФКМ, на фоне падения уровня прогестерона и нормального содержания ФСГ.

В соответствии с данными литературы, механизмы активирующего влияния эстрогенов на ткань молочной железы включают прямую стимуляцию клеточной пролиферации за счет воздействия на ДНК при взаимодействии гормона с ядерным рецептором с последующей мобилизацией коактиваторов и формированием транскрипционного комплекса. В то же время, эстрогениндуцированные белки стимулируют пролиферацию клеток эпителия альвеол и протоков, которые, в свою очередь, начинают синтезировать собственные факторы роста. Одновременно возникает стимуляция продукции TGF α , инсулиноподобного фактора роста (IGF) и подавление продукции трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta) [9, 8, 13].

Как известно, TGF α – относится к семейству эпидермального фактора роста, стимулирующего митотическую активность клеток эпителиального происхождения. В то же время, TGF-beta тормозит деление опухолевых клеток, активирует их дифференцировку [9, 7, 13].

Касаясь значения выявленного нами факта снижения уровня прогестерона в крови пациенток при РМЖ, следует отметить, что прогестерон поддерживает циклическую пролиферацию молочных желез при нормальном менструальном цикле и в течение беременности, в то же время ограничивает пролиферативный эффект эстрогенов в условиях нормы. Таким образом, одним из патогенетических факторов усиления пролиферативных процессов на начальных стадиях РМЖ является недостаточность синтеза прогестинов, обеспечивающих антагонизирующие эффекты в отношении действия эстрогенов на пролиферативную активность эпителиальных клеток молочной железы. В то же время при ФКМ имеет место резкое увеличение содержания прогестерона в крови и соответственно усиление его антиэстрогенных эффектов.

Как известно, источником эстрогенов в постменопаузальном и климактерическом периодах у женщин является жировая ткань, где происходит тканевая конверсия стероидов при участии фермента ароматазы, активируемого в свою очередь провоспалительными цитокинами: ИЛ-1,6, TNF α и другими соединениями. В то же время малигнизированные

клетки молочной железы продуцируют ряд цитокинов и гормонов, в частности эстрогенов. Проведенные нами ранее клинико-лабораторные исследования цитокинового профиля крови при узловой форме РМЖ (Т1-2N0M0) позволили обнаружить возрастание в крови содержания ИЛ-6, TNF, индуцирующих экстрагональный синтез эстрогенов [12].

Активация эстрогензависимых генов и усиление продукции эстрогенов при РМЖ обеспечивается не только гормон-рецепторным взаимодействием, но и при участии многофункциональных белков *jun* и *fos*. В условиях внегонадного синтеза эстрогенов в климактерическом и постменопаузальном возрастных периодах обнаруживаются значительные количества генотоксических метаболитов с проканцерогенным действием [2, 3].

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, выявленное нами на локальных стадиях узловой формы РМЖ резкое усиление синтеза эстрогенов формируется при отсутствии изменений уровня ФСГ в крови пациенток, т.е. на фоне нормальной функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы. Этот факт свидетельствует об иницирующей роли в развитии гиперэстрогении при РМЖ, нарушений внегонадной тканевой конверсии стероидов без усиления активирующего влияния ФСГ. Действительно, резкое возрастание уровня эстрадиола в период малигнизации и промоции атипичных клеток указывает на нарушение ряда этапов превращения прогненолона в андрогены с последующей трансформацией в эстрогены при одновременном подавлении синтеза прогестина.

В процессе развития начальных стадий РМЖ так же, как и при формировании ФКМ, отсутствуют изменения содержания кортизола в крови, что свидетельствует о том, что начальные этапы малигнизации клеток не связаны с изменением баланса глюкокортикоидов – гормонов адаптации.

Выводы

1. Развитие процессов малигнизации и промоции клеток на начальных стадиях узловой формы рака молочной железы у пациенток постменопаузального и климактерического возрастных периодов обнаруживало параллелизм с резким увеличением содержания в крови эстрогенов на фоне абсолютного дефицита прогестерона. Развитие абсолютной гиперэстрогении при неоплазии молочных желез не связано с усилением центрогенного влияния на процессы тканевого внегонадного синтеза половых гормонов со стороны гипоталамо-гипофизарной системы, на что указывает отсутствие изменений уровня ФСГ в крови пациенток с неоплазией молочной железы.
2. Характерной особенностью гормональных нарушений при доброкачественной дисплазии молочной железы – фиброзно-кистозной мастопатии с преобладанием фиброзного

компонента у пациенток постменопаузального и климактерического возрастных периодов является гиперпродукция эстрадиола и прогестерона и оказание ими тормозного влияния на синтез ФСГ.

Усиление внегонадного синтеза эстрогенов и прогестерона при фиброзно-кистозной мастопатии, возможно, приводит к образованию ряда промежуточных генотоксических продуктов метаболизма стероидов, способных вызвать экспрессию протоонкогенов. Последнее находит аргументацию в том факте, что фиброзно-кистозная мастопатия в значительном проценте наблюдений является фактором риска развития РМЖ.

3. Уровень глюкокортикоидов остается в пределах нормы при узловой инфильтрирующей протоковой форме РМЖ и ФКМ с преобладанием фиброзного компонента, что свидетельствует об отсутствии их влияния на развитие начальных стадий малигнизации эпителиальных протоковых клеток молочной железы и формирование пролиферативно-диспластических процессов при ФКМ.

Список литературы

1. Абелев Г.И., Эрайзер Т.Л. На пути к пониманию природы рака. Обзор / Г.И. Абелев, Т.Л. Эрайзер // Биохимия. – 2008. – Т.73, В.5. – С.605-618.
2. Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Порошина Т.Е. Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключения эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патологии / Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, Т.Е. Порошина // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т.48. – С.17-25.
3. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез / Л.М. Берштейн. – СПб.: Наука, 2000. – 199 с.
4. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2006. – № 3, т.17. – прилож. 1.
5. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2014. – 600 с.
6. Канцерогенез, цитокины и иммунитет: патогенетическая взаимосвязь в динамике развития неоплазий /под общей редакцией В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2014. – 328 с.
7. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб.: ООО «Изд-во Фолиант», 2008. – 552 с.
8. Копнин Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста //

Материалы X Российского онкологического конгресса / Б.П. Копнин. – М.: Издательская группа РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2006. – С.99-102.

9. Лихтенштейн А.В., Шапот В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А.В. Лихтенштейн, В.С. Шапот // Патологическая физиология. – 1998. – № 3. – С.25-44.

10. Сидоренко Л.Н. Мастопатия / Л.Н. Сидоренко. – СПб.: Гиппократ, 2007. – 356 с.

11. Турусов В.С., Белицкий Г.А., Пылев Л.Н., Кобляков В.А. Механизмы действия и классификации химических канцерогенов / В.С. Турусов, Г.А. Белицкий, Л.Н. Пылев, В.А. Кобляков // Канцерогенез / под ред. Д.Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – С.204-205.

12. Цитокины: биологическая роль в развитии реакций адаптации и повреждения в условиях нормы и патологии различного генеза / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой. – Саратов: Изд-во СГМУ, 2016.

13. Bishop J.M. Molecular themes in incogenesis // Cell. 1991. Vol. 64. P.235-248.5.