



УДК 618.198 - 006.6 : 577.17.049

А.А. Мельников, В.П. Гордиенко, С.А. Мусина,  
В.И. Радомская, В.И. Киселев

## ДИСГОРМОНАЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У МУЖЧИН И БИОГЕОХИМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

Амурская государственная медицинская академия, АмурКНИИ АНЦ  
ДВО РАН, г. Благовещенск; ДВО РАН, г. Владивосток

А.П. Виноградов [2] создал учение о биогеохимических провинциях и доказал, что различные участки земной коры не идентичны по химическому составу. Дисбаланс микроэлементов в почвах отражается на их содержании в водоемах, растениях, продуктах питания и живых организмах. Передвижение химических элементов в природе формирует геохимическую цепь. В работах В.В. Ковальского [5] показано влияние обмена микроэлементов на синтез и активность ферментов, гормонов, витаминов.

По мере изучения проблемы жизнедеятельности организма, все яснее становится необходимость комплексного рассмотрения биологических явлений с позиций учения о микроэлементах и их биологической и физиологической роли.

Проведенное АмурКНИИ АНЦ ДВО РАН почвенно-географическое картографирование территории области показывает, что Амурская область является самостоятельным субрегионом в биосфере Дальнего Востока. Выделение в этом регионе трех почвенно-географических провинций (северная, переходная и южная) связано с особенностями содержания микроэлементов в почвах и климатогеографическими условиями, под влияниями которых сформировался характерный микроэлементный фон [8].

Работами А.Х. Исмаилова [4], О.В. Лысенко [8], М.Н. Кочерга, Ю.В. Карачевцева [6] доказана взаимосвязь между биогеохимическими особенностями Амурской области и возникновением ряда патологических состояний. В связи с этим изучение генеза предопухолевых заболеваний молочной железы у мужчин в условиях конкретной биогеохимической провинции является актуальным и имеет прикладное значение в плане первичной профилактики злокачественных новообразований мужской молочной железы [1, 3, 9, 11-14].

В связи с вышеизложенным, в задачу исследований входило:

1. Изучение коррелятивной зависимости заболеваемости дисгормональными гиперплазиями и раком желез у мужчин от особенностей микроэлементного состава окружающей среды в Амурской области.

2. Изучение взаимосвязи между содержанием микроэлементов цинка, марганца, кобальта, меди, стронция, кадмия, свинца и показателями

### Резюме

Проведенные исследования по изучению заболеваемости и особенностей содержания микроэлементов и гормонов в крови больных дисгормональными гиперплазиями и раком молочных желез, результатов биогеохимического картографирования и экологической ситуации в Амурской области позволяют провести между этими значениями определенные параллели.

Полученные данные о нарушениях в содержании микроэлементов в периферической крови больных мужчин дополнены изучением содержания биометаллов и в ткани молочных желез, что позволяет охарактеризовать направленность изменений в обмене микроэлементов при дисгормональных гиперплазиях и раке молочных желез.

A.A. Melnikov, V.P. Gordienko, S.A. Musina,  
V.I. Radomskaia, V.I. Kiselev

### DYSHORMONAL MORBIDITYS OF MAMMARY GLANDS AT MEN AND BIOGEOCHEMICAL BACKGROUND OF AMUR REGION

Amur State Medical Academy, Far East en Branch  
of Russian Academy of Sciences Blagoveschensk,  
Vladivostok

### Summary

The conducted investigations in morbidity and peculiarities of microelement contents and hormones in blood of patients with dysgormonal hyperplasia and cancer of mammary glands, results of biochemical mapping and ecological situation in the Amur region allow to determine certain parallels among these values.

The investigations of biometal contents in the tissue of mammary glands were added the obtained data about disturbances in microelement contents in peripheral blood of sick males and it allows to characterize microelement exchange in dysgormonal hyperplasia and cancer of mammary glands.

гормонального фона обследуемых мужчин в периферической крови.

3. Изучение содержания цинка, марганца, кобальта, меди, стронция, кадмия, свинца в ткани молочной железы у больных с гинекомастией, раком молочной железы и контрольной группы.

### Материалы и методы

Клинические наблюдения произведены у 70 мужчин, страдающих дисгормональными гиперп-

лазиями молочных желез, и 15 мужчин — раком молочной железы. Все обследованные родились и постоянно проживают на территории Амурской области. Определение лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тестостерона, эстрадиола в периферической крови проводилось методом радиоиммунологического анализа при помощи наборов фирмы "Byk Mallinckrodt и CIS International", и методом иммуноферментного анализа. Микроэлементный состав образцов крови, ткани молочной железы определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра "Хитачи" (Япония) и методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP - MS). Группу контроля составили 100 мужчин. Учитывая возможность суточных колебаний гормонального фона, забор крови производился утром до 10 ч из кубитальной вены в амбулаторных условиях.

Математическую обработку данных проводили с использованием пакетов анализа "Биостатистика" для Windows и Statistica. Рассчитывали средние значения и их доверительные интервалы, непараметрические критерии Крускала-Уоллиса и Дана, коэффициенты линейной корреляции Пирсона, множественного регрессивного и канонического корреляционного анализов.

### Результаты и обсуждение

Сопоставление первичной заболеваемости раком молочной железы с геохимической ситуацией в трех зонах Амурской области выявило следующую закономерность: увеличение содержания меди и кобальта происходит параллельно с ростом заболеваемости раком молочной железы в направлении с севера на юг. В этом же направлении уменьшается концентрация цинка и марганца. Кроме того, в переходной и южной провинциях Амурской области отмечено повышенное содержание токсических элементов (стронций, свинец, кадмий). Это подтвердило связь между первичной заболеваемостью злокачественными опухолями молочных желез у мужчин с микроэлементным составом почв и водоисточников. Полученные данные обработаны с использованием парного корреляционного анализа. Используются средние значения уровней содержания в почвах и поверхностных водах меди, цинка, марганца и кобальта [9], вычисленные методом вариационной статистики. Результаты наших исследований представлены в табл. 1.

Общую взаимосвязь между заболеваемостью раком молочных желез мужчин и микроэлементным фоном биосферы отражает коэффициент корреляции, полученный с помощью канонического анализа. Так, существенная зависимость заболеваемости установлена с высоким уровнем содержания кобальта ( $R=2,822\pm 0,78$ ;  $p<0,05$ ). Аналогичная ситуация получена при изучении корреляции между уровнем заболеваемости раком молочных желез и содержанием меди ( $R=2,429\pm 0,68$ ;  $p<0,05$ ), нами она определена как средняя.

Полученные результаты коэффициентов множественной регрессии между содержанием мар-

Таблица 1

Коэффициенты множественной регрессии между микроэлементами и первичной заболеваемостью раком молочной железы, R

Геохимические зоны	Цинк	Марганец	Кобальт	Медь
Северная	-0,676±0,01*	-0,999±0,83*	1,0±0,83*	0,980±0,82*
Переходная	-0,936±0,01*	-0,982±0,81*	0,994±0,82*	0,997±0,84*
Южная	-0,239±0,02*	-0,161±0,13*	0,828±0,69*	0,452±0,38*

Примечание. \* — коэффициент достоверен при уровне значимости  $p<0,05$ ; в таблице представлены коэффициенты множественной регрессии  $R \pm$  его стандартная ошибка.

Таблица 2

Коэффициенты множественной регрессии между микроэлементами и гормональным фоном (ЛГ, ФСГ, пролактин, тестостерон, эстрадиол) у пациентов с гинекомастией и раком молочной железы

Микроэлементы	Больные гинекомастией	Больные раком молочной железы
Цинк	0,178±0,015*	0,2±0,016*
Марганец	-0,121±0,1*	0,381±0,005*
Кобальт	-0,150±0,125*	0,645±0,135*
Медь	-0,229±0,192*	0,6±0,503*
Стронций	-0,368±0,307*	0,171±0,029*
Кадмий	-0,106±0,088*	-0,199±0,001*
Свинец	0,263±0,222*	0,631±0,137*

Примечание. \* — коэффициент достоверен при уровне значимости  $p<0,05$ , в таблице представлены коэффициенты множественной регрессии  $R \pm$  его стандартная ошибка.

ганца и цинка в геохимических зонах Амурской области и заболеваемостью раком молочной железы выявляют обратную связь ( $R=-2,142\pm 0,59$ ;  $-1,851\pm 0,01$ ), то есть с повышением содержания вышеуказанных микроэлементов снижается заболеваемость.

Проведенные исследования определили максимальную заболеваемость злокачественными новообразованиями молочной железы в южной зоне, сочетающуюся с минимальной концентрацией цинка и марганца.

Низкое содержание ингибиторов опухолевого роста (цинк, марганец) в окружающей среде южной зоны и высокое в северной зоне Амурской области сопровождается нарастанием числа больных мужчин с дисгормональными гиперплазиями молочных желез в направлении "север-юг" (6,1-6,4-87,5%), особенно с узловой формой гинекомастии (28,6-31,8-33,8%). Выявление отрицательной коррелятивной зависимости между заболеваемостью раком молочной железы, узловой гинекомастией и содержанием подвижных форм цинка и марганца, возможно, связано с активацией этими микроэлементами окислительно-восстановительных процессов, что создает известную резистентность к действию онкогенных факторов [7].

Работами А.В. Скального [10] доказано, что избыточное поступление кадмия и свинца в орга-

Таблица 3

Уровень содержания микроэлементов  
в ткани молочной железы, М±m

Микроэлементы	Контроль, n=10	Гинекомастия, n=10	Рак молочной железы, n=10
Цинк, мкг/г	10,27±0,37; p<0,001	7,31±0,02; p<0,001	11,49±0,38; p<0,05
Достоверность разности, t	-	5,78	2,3
Марганец, нг/г	38,57±0,37; p<0,001	44,21±1,49; p<0,001	77,10±5,88; p<0,001
Достоверность разности, t	-	10,87	11,90
Кобальт, нг/г	1,02±0,04; p<0,001	3,29±0,16; p<0,001	8,49±0,42; p<0,001
Достоверность разности, t	-	5,53	18,21
Медь, мкг/г	0,53±0,04; p>0,05	0,64±0,02; p>0,05	0,61±0,03; p>0,05
Достоверность разности, t	-	1,91	1,39
Свинец, нг/г	25,12±0,41; p>0,05	112,12±14,74; p>0,05	126,66±16,66; p>0,05
Достоверность разности, t	-	3,11	3,51
Стронций, нг/г	37,27±0,41; p<0,01	39,91±1,86; p<0,01	38,33±1,79; p>0,05
Достоверность разности, t	-	4,53	1,78
Кадмий, нг/г	0,96±0,03; p<0,05	2,39±0,51; p<0,05	4,15±0,88; p<0,05
Достоверность разности, t	-	3,65	7,83

низ человека приводит к дефициту поступления цинка. В переходной и южной биогеохимических зонах на наличие дефицита цинка и марганца наслаивается повышенное содержание токсических микроэлементов стронция, свинца и кадмия, что, возможно, приводит к повышению уровня заболеваемости узловыми формами гинекомастии и раком молочных желез среди мужского населения.

Методом множественного регрессионного анализа мы проследили взаимосвязь между каждым из исследованных биоэлементов и комплексом показателей гормонального профиля в периферической крови больных с дисгормональными гиперплазиями и раком молочных желез (табл. 2).

У больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез максимальный коэффициент корреляции ( $R=0,338\pm0,029$ ;  $p<0,05$ ) выявлен между уровнем ФСГ и цинком. Умеренная корреляция наблюдается между уровнем пролактина и цинка ( $R=0,333\pm0,028$ ;  $p<0,05$ ), ЛГ и свинцом ( $R=0,303\pm0,026$ ;  $p<0,05$ ), пролактином и стронцием ( $R=0,222\pm0,019$ ;  $p<0,05$ ), ФСГ и свинцом ( $R=0,215\pm0,019$ ;  $p<0,05$ ), ЛГ и марганцем ( $R=0,184\pm0,016$ ;  $p<0,05$ ). Существенную взаимосвязь между цинком, свинцом и исследуемым гормональным комплексом в периферической крови мужчин с дисгормональными заболеваниями молочных желез отражает коэффициент корреляции, полученный с помощью канонического анализа ( $R=0,335\pm0,084$ ;  $p<0,05$ ). На фоне разветвляющегося дисбаланса гормонов у мужчин с дисгор-

мональными заболеваниями молочных желез возрастает активность мужских половых гормонов, что, по-видимому, свидетельствует о работе компенсаторных механизмов, требующих привлечения микроэлемента цинка ( $R=0,178\pm0,015$ ;  $p<0,05$ ), участвующего в выработке тестостерона. На фоне повышенного содержания свинца в переходной и южной зонах Амурской области отмечен высокий коэффициент корреляционной взаимосвязи между свинцом и исследуемым гормональным комплексом больных гинекомастией ( $R=0,263\pm0,22$ ;  $p<0,05$ ).

Аналогично методом множественного регрессионного анализа прослежена взаимосвязь между каждым из исследованных биоэлементов и показателями гормонального профиля в периферической крови мужчин больных раком молочных желез. Максимальный уровень корреляции выявлен между комплексом исследуемых гормонов и кобальтом ( $R=0,645\pm0,135$ ;  $p<0,05$ ), свинцом ( $R=0,631\pm0,137$ ;  $p<0,05$ ) и медью ( $R=0,6\pm0,008$ ;  $p<0,05$ ). Умеренная корреляция наблюдается с марганцем ( $R=0,3811\pm0,005$ ;  $p<0,05$ ), цинком ( $R=0,2\pm0,001$ ;  $p<0,05$ ). Кобальт, свинец и медь достоверно отражают степень канцерогенного воздействия при высокой степени корреляции с конкретным гормоном: тестостерон ( $R=1,0\pm0,217$ ;  $p<0,05$ ), пролактин ( $R=0,942\pm0,204$ ;  $p<0,05$ ), ЛГ ( $R=0,942\pm0,197$ ;  $p<0,05$ ), эстрадиол ( $R=0,941\pm0,203$ ;  $p<0,05$ ), ФСГ ( $R=0,913\pm0,191$ ;  $p<0,05$ ). В результате возникающего дисбаланса гормонального фона у мужчин больных раком молочных желез происходит привлечение микроэлементов цинка и марганца, вероятно, как основных ингибиторов опухолевого роста, хотя корреляция с исследуемым гормональным комплексом у них умеренная ( $R=0,2\pm0,001$ ,  $p<0,05$ ;  $R=0,381\pm0,005$ ,  $p<0,05$ ).

Полученные данные о нарушениях в содержании микроэлементов в периферической крови больных мужчин имеют тесную связь с содержанием биометаллов и в ткани молочных желез. Результаты исследования микроэлементного профиля патологически измененной ткани молочных желез у мужчин методом ICP - MS представлены в табл. 3.

При дисгормональной гиперплазии содержание цинка ( $7,31\pm0,02$  мкг/г;  $p<0,001$ ) в ткани молочных желез имеет тенденцию к уменьшению по сравнению с контролем ( $10,27\pm0,37$  мкг/г;  $p<0,001$ ), а при раке — склонность к увеличению ( $11,49\pm0,38$  мкг/г;  $p<0,05$ ). При этом достоверность разности (t) составляет 5,78 и 2,3 соответственно.

Содержание микроэлемента марганца имеет тенденцию последовательного нарастания показателей с группы больных дисгормональной гиперплазией (узловая форма) ( $44,21\pm1,49$  нг/г;  $p<0,001$ ), и максимальное его содержание нами определено у мужчин больных раком молочной железы ( $77,10\pm5,88$  нг/г;  $p<0,001$ ), достоверность разности с контролем при этом составляет 10,87; 11,90 соответственно. Аналогичная закономерность нами обнаружена в содержании кобальта

( $3,29 \pm 0,16$  нг/г;  $t = 5,35$ ,  $p < 0,001$  при гинекомастии,  $8,49 \pm 0,42$  нг/г;  $t = 18,21$  при раке молочной железы,  $p < 0,001$ ), свинца ( $112,12 \pm 14,74$  нг/г;  $t = 3,11$ ,  $p > 0,05$  и  $126,66 \pm 16,66$  нг/г;  $t = 3,51$ ,  $p > 0,05$  соответственно) и кадмия ( $2,39 \pm 0,51$  нг/г;  $t = 3,65$ ;  $p < 0,05$  и  $4,15 \pm 0,88$  нг/г;  $t = 7,83$ ,  $p < 0,05$  соответственно).

При изучении содержания микроэлементов меди и стронция в ткани молочной железы нами установлена тенденция равномерно-последовательного их снижения с группы контроля ( $0,53 \pm 0,04$  мкг/г;  $p > 0,05$ ;  $37,27 \pm 0,41$  нг/г;  $p < 0,01$ ) к группе больных с гинекомастией ( $0,64 \pm 0,02$  мкг/г;  $t = 1,91$ ,  $p > 0,05$  и  $39,91 \pm 1,86$  нг/г;  $t = 4,53$ ,  $p < 0,01$ ) и раком молочных желез ( $0,61 \pm 0,03$  мкг/г;  $t = 1,39$ ,  $p > 0,05$ ;  $38,33 \pm 1,79$  нг/г;  $t = 1,78$ ,  $p > 0,05$ ).

Накопление цинка и марганца в ткани у больных раком молочных желез, по-видимому, является защитной реакцией, так как при развитии опухолевого процесса нами отмечено снижение содержания этих биометаллов в периферической крови ( $5,64 \pm 0,06$  мкг/г,  $18,89 \pm 0,19$  нг/г соответственно;  $p < 0,001$ ), что создает условия для гиперэстрогемии ( $21,55 \pm 5,39$  пг/мл,  $p < 0,05$ ) и, как следствие, усиление пролиферативных процессов в молочных железах.

При изучении содержания кобальта, меди, свинца, стронция и кадмия в периферической крови и в ткани молочных желез обнаружена их промоторная активность, возможно, приводящая к развитию рака молочной железы у мужчин, в то время как цинк и марганец выступают в роли ингибиторов.

Таким образом, выявленные нами особенности нарушения гормонального и микроэлементного гомеостаза у мужчин тесно связаны с особенностями среды обитания. Это оказывает влияние на заболеваемость дисгормональными гиперплазиями и раком молочной железы в Амурском регионе. Поэтому для формирования групп повышенного риска по развитию дисгормональных заболеваний и рака молочных желез у мужчин Амурской области наряду с общепринятыми модификаторами необходимо учитывать микроэлементный состав среды обитания.

## Л и т е р а т у р а

1. Балезин С.Я., Сайченко С.П. // Гигиена и санитария. 1988. №12. С.22-24.
2. Виноградов А.П. Химический элементарный состав организмов и периодическая система // Тр. Биогеохимической лаборатории АН СССР. №3. 1935.
3. Довбаев Р. // Тез. докл. Туркменской респ. науч. конф. онкологов. Ашхабад, 1980. С.148-149.
4. Исмаилов А.Х. Эпидемиология и выявление дисгормональных заболеваний и рака молочной железы в Амурской области в регионе БАМа: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М., 1984. 35 с.
5. Ковальский В.В. Геохимическая экология. М.: Наука, 1974. 300 с.
6. Кочерга М.Н., Карачевцев Ю.В. // Экологическая обстановка окружающей среды в г. Белогорске Амурской области: Тез. докл. Российско-японского симпозиума Благовещенск, 2000. 21 с.
7. Крисс Е.Е., Гарницкая О.Г., Григорьева А.С. и др. Антинеопластическая и цитотоксическая активность комплексонов меди с производными N-фенилантрапиновой кислоты. 1983. №5. С.567-571.
8. Лысенко О.В. Влияние некоторых микроэлементов окружающей среды на заболеваемость раком молочной железы: Автореф. дис... канд. мед. наук. Томск, 1990. 7 с.
9. Райцес В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. Л.: Медицина, 1981. №152. 9 с.
10. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение). М., 1997. 28 с.
11. Шалмина Г.Г., Новоселов Я.Б. Безопасность жизнедеятельности: эколого-геохимические и эколого-биохимические основы. Новосибирск, 2002. С.195, 212, 220, 228.
12. Mbofung C.M.F., Atinmo T. // Ann. Nutr. Metab. 1985. Vol. 29, No1. P.48-55.
13. Morley J.E., Gordon J. and Herashman J.M. // Amer. J. Clin.Nutr. 1980. Vol. 33, No 8. P.1767-1770.
14. Sandor T. // Egesregtudomany. 1984. Vol. 28, No 2. P. 130-132.

