

ФЕРМЕНТЫ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ И РЕЦЕПТОРЫ КАК ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГНОЗА ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Е. Середа, И.В. Кондакова, Е.М. Слонимская

НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН

В структуре онкологической заболеваемости среди женского населения региона Сибири и Дальнего Востока рак молочной железы (РМЖ), как и по РФ, устойчиво занимает первое место. Отмечается неуклонный рост числа больных, увеличение показателей смертности и возникновение злокачественных новообразований этой локализации в более раннем возрасте по сравнению с прошлыми десятилетиями [7]. В качестве основных этиологических факторов для РМЖ рассматриваются гормональные, генетические и факторы внешней среды [4]. Недостаточная реализация репродуктивной функции, аборт, поздние первые роды, раннее наступление менархе, позднее наступление менопаузы, высокий уровень эстрогенов в сыворотке крови, пребывание в состоянии длительного стресса, применение гормональных препаратов, злоупотребление алкоголем, действие ионизирующего излучения и химических канцерогенов существенно повышают вероятность развития неопластического процесса в молочной железе [31, 37]. Как правило, опухоли молочной железы являются гормонозависимыми, но не все из них гормоночувствительны [10]. Косвенными признаками гормоночувствительности опухоли является пожилой (постменопаузальный) возраст больной, длительное «мягкое» течение заболевания, преимущественное метастазирование в мягкие ткани и кости [9].

Есть много свидетельств вовлечения эстрогенов в индукцию рака молочной железы, но точные механизмы гормонального канцерогенеза окончательно не изучены. Существует две основные теории, объясняющие взаимосвязь эстрогенов с процессом канцерогенеза в молочной железе: концепция образования стабильных и нестабильных аддуктов ДНК под влиянием метаболитов эстрогенов (генотоксический тип гормонального канцерогенеза) и концепция усиленной пролиферации (промоторный тип гормонального канцерогенеза). Однако эти теории не объяс-

няют в полной мере развитие опухолевого процесса. Согласно генотоксическому типу гормонального канцерогенеза (рис. 1) эстрадиол может образовываться локально в ткани молочной железы из предшественников женских половых гормонов под действием фермента ароматазы. В дальнейшем в реакции, катализируемой 2- и 4-эстрогенгидроксилазами, эстрадиол превращается в катехолэстрогены, которые затем переходят в форму эстроген-хинонов и семихинонов. Сами гормоны (в частности, эстрогены) или их дериваты (катехолэстрогены или их свободнорадикальные метаболиты хиноны и семихиноны) способны оказывать непосредственное ДНК-повреждающее действие. При связывании хинонов с гуанином образуются конъюгаты, которые вычлениваются из ДНК. Оставшийся после этих преобразований участок ДНК в процессе репликации может подвергаться точковым мутациям. Дополнительно хиноны способны вновь восстанавливаться с образованием генотоксичного 4-гидроксиэстрадиола. Последний в сочетании с 3,4-эстрадиол-хиноном участвует в редокс-цикле, в ходе которого образуются свободные радикалы и, как следствие, наблюдается повреждение ДНК. Согласно промоторному типу гормонального канцерогенеза, увеличение концентрации стероидных и пептидных гормонов повышает митотическую активность тканей-мишеней, а также увеличивает вероятность повреждения генома за счет дополнительных факторов. В процессе пролиферации увеличивается количество мутаций и ограничивается время, необходимое для репарации повреждений. Эти два пути гормонального канцерогенеза могут обладать синергическим или аддитивным действием в отношении друг друга. Преобладающее влияние какого-то из этих путей определяется воздействием ряда эндогенных и экзогенных факторов. И в этом смысле значение метаболитов эстрогенов при развитии злокачественных образований за счет индукции генотоксических повреж-



Рис. 1. Метаболизм эстрогенов и возможные пути повреждения ДНК

дений при внегонадном синтезе эстрогенов достаточно велико [2, 30, 33]. Менее освещенным остается вопрос, касающийся влияния эстрогенов на особенности и характер течения рака молочной железы, чувствительность к лечению и возможный исход заболевания.

В данном обзоре рассмотрены и систематизированы литературные данные о значении различных ферментов метаболизма эстрогенов, участвующих в процессе канцерогенеза как возможных прогностических и предсказательных факторов развития и течения рака молочной железы.

Ароматаза

Ключевым и конечным этапом синтеза эстрогенов является конверсия андростендиона до эстрона и конверсия тестостерона до эстрадиола, катализируемая ферментом ароматазой (эстрогенсинтетазой). Интерес к данному ферменту обусловлен его способностью влиять на локальный уровень эстрогена в ткани молочной железы. В норме ароматазная активность выявлена в жировой ткани, в фибробластах кожи, в строме и паренхиме ткани молочной железы, в плаценте, мышечной и костной ткани, в гонадах [6]. Ген ароматазы человека локализуется на 15-й хромосоме и содержит 10 экзонов, только 9 из которых кодирующие. Ароматаза является цитохромзависимым ферментом и обозначается как CYP19. В большинстве опухолей молочных желез уровни эстрогена модулируют рост опухоли и зависят от активности CYP19. Активность ароматазы обнаруживается в 60-70% опухолей молочных желез [14]. Для ароматазы, как и для многих других ферментов, характерен генетический полиморфизм. Выявлено 5 различных вариантов аллелей, отличающихся по количеству тетра nukлеотидных повторов. Обнаружено, что аллель с наибольшим количеством тетра nukлеотидных повторов (A1) выявляется в 2,5 раза чаще у больных РМЖ, опухоли которых содержали рецепторы эстрогенов или рецепторы прогестерона, по сравнению со здоровыми женщинами [1].

Выявлено, что высокая активность ароматазы характерна для больных РМЖ, преимущественно с III и IV стадиями заболевания, при размерах опухоли более 5 сантиметров [23]. Локальная продукция эстрогена в ткани молочной железы может обеспечивать уровни эстрадиола, достаточные для

того, чтобы обеспечить развитие генотоксического типа гормонального канцерогенеза и запуск эндогенных путей мутагенеза [31]. Концентрация эстрогенов в венозной крови, оттекающей от молочной железы, выше, чем в общей циркулирующей или в артериальной крови. Это является доказательством присутствия ароматазы в молочной железе. В менопаузе уровень эстрадиола в крови значительно снижается, хотя в ткани молочной железы этого не происходит. Локальный уровень эстрогенов в ткани молочной железы у женщин с сохраненной менструальной функцией и женщин в менопаузе является одинаковым, несмотря на то, что в крови его концентрация различается в 10–50 раз [21, 32]. Такое явление можно объяснить либо локальным биосинтезом эстрогенов, либо их захватом из циркулирующей крови против тканевого градиента. Вклад того или иного механизма, обеспечивающего высокое содержание эстрогенов в опухолях, варьирует. Примерно для 12–15% опухолей нет убедительных свидетельств эндогенного биосинтеза гормонов. Но в большинстве наблюдений этот процесс присутствует, и он характерен для 37–42% новообразований. Есть сведения о том, что активность и экспрессия гена ароматазы выше в тех квадрантах молочной железы, в которых локализована опухоль. Мутации в любом из соответствующих участков гена ароматазы могут приводить к гиперэкспрессии этого фермента в ткани молочной железы. Активность ароматазы может стимулироваться интерлейкином-6 и фактором некроза опухолей альфа, а также соединениями, действующими через цАМФ, простагландин Е₂ и сигнальной системой JAK-STAT [30, 33]. Таким образом, локальное образование эстрогенов в ткани молочной железы следует рассматривать как важный детерминирующий фактор эстроген-индуцированного канцерогенеза, а повышенная активность ароматазы в опухоли может являться неблагоприятным прогностическим критерием при раке молочной железы.

Рецепторы стероидных гормонов

Считается, что наличие в опухоли рецепторов эстрогенов (РЭ) и рецепторов прогестерона (РП) свидетельствует об ее чувствительности к экзогенным гормонам и является прогностически благоприятным. Для большинства стероидных гормонов и соединений, близких им по структуре

рецепторного аппарата, например тиреоидные гормоны, процесс передачи гормонального сигнала состоит из следующих этапов. Первый этап включает проникновение гормона в клетку. Затем идет его соединение в цитоплазме с соответствующим ядерным рецептором, который выходит в цитоплазму. Далее осуществляется транслокация комплекса «гормон-рецептор» в ядро, где происходит его связывание со специфическими участками ДНК, называемыми стероидчувствительными элементами. В конечном итоге эти события приводят к синтезу в клетке специфических гормонзависимых белков и соответствующим эффектам в ткани [11]. РП синтезируются в клетке под влиянием эстрогенов и, следовательно, являются показателем функциональной активности РЭ. Содержание рецепторов эстрогена и прогестерона всегда выше в высокодифференцированных опухолях, а также у больных, находящихся в постменопаузе, по сравнению с женщинами репродуктивного и перименопаузального возраста [12]. У 43–49% больных РМЖ в перименопаузе и 60–63% пациенток в постменопаузе опухолевые клетки содержат РЭ и РП. Рецепторы эстрогенов и прогестерона отсутствуют у 20–28% больных в перименопаузе и 12–17% больных в постменопаузе. Известно, что при отсутствии гормонорецепторов в опухоли прогноз менее благоприятен и риск возникновения рецидивов выше. Показано, что в рецептор-негативных опухолях пролиферация опухолевых клеток в 10 раз активнее. В рецептор-положительных опухолях эстрогены тоже стимулируют процессы пролиферации, однако они не достигают уровня, свойственного рецептор-негативным опухолям [18]. Определение рецепторов стероидных гормонов также важно для выбора тактики лечения и оценки эффективности проводимой гормонотерапии. Чувствительность опухоли к гормонам определяется сохранением в опухоли рецепторов, способных воспринять гормональный сигнал и транслоцировать его в ядро [12]. Есть сведения о существовании различных форм рецепторов эстрогенов и прогестерона: РЭ-альфа, РЭ-бета, РП-А и РП-В. Оба вида РЭ обладают практически одинаковым сродством к эстрадиолу. С присутствием РЭ-альфа в опухолях молочной железы связана чувствительность к тамоксифену. О роли РЭ-бета однозначных сведений нет. По данным некоторых исследователей, под влиянием курения про-

исходит переход от экспрессии РЭ типа α к усилению экспрессии РЭ типа β . Причем РЭ типа α считаются условно-«хорошими», а РЭ типа β - условно-«плохими» в прогностическом плане [2, 35]. Соотношение между РП-А и РП-В в опухоли может быть различным. Выяснено, что РП-В быстрее реагирует на изменение уровня эстрадиола и отличается от РП-А по функциональной активности. РП-В – более сильный активатор транскрипции прогестерон-чувствительных генов [11]. При наличии в опухоли рецепторов двух видов (РЭ и РП) эффективность метода гормонотерапии составляет 50–70%. Если присутствуют только рецепторы одного вида (РЭ или РП), то эффективность снижается до 33–39%. Однако до сих пор остается нерешенным вопрос о том, почему около 40% рецептор-положительных опухолей резистентны к лечению гормонами и примерно в 11% случаев гормонотерапия успешна при рецептор-отрицательных опухолях [9]. В связи с этим дальнейшее изучение рецепторов стероидных гормонов совместно с различными аспектами метаболизма эстрогенов в опухолях молочной железы является очень актуальным для практической медицины.

Эстрогенгидроксилазы

Важным этапом метаболизма эстрогенов является серия последующих гидроксилирований, в процессе чего под действием ферментов 2- и 4-эстрогенгидроксилаз образуются катехолэстрогены, которые в результате дальнейших ферментных реакций превращаются в метоксиметаболиты, семихиноны, хиноны. Катехолэстрогены способны функционировать как сигнальные молекулы, действующие через эстрогеновые рецепторы, или же дать начало реактивным хинонам, что может привести к окислительным повреждениям ДНК [31]. Как уже упоминалось ранее, необходимыми компонентами развития гормонозависимых опухолей являются опосредованный гормональными рецепторами рост, метаболическая активация эстрогенов реактивными интермедиатами и индукция генетических мутаций метаболитами эстрогенов. Катехолэстрогены обладают мощной эстрогенной активностью, и они способны как лиганды связываться с рецепторами эстрогенов. К примеру, эстрогенная активность 2-гидроксиэстрадиола (2ОНЕ_2) состав-

ляет 40–55%, а 4-гидроксиэстрадиола (4ОНЕ₂) – 75–90% от таковой для эстрадиола [38]. Эстрогенгидроксилазы являются цитохромзависимыми ферментами, на их активность влияет присутствие НАДФН. Эстрогенгидроксилазы кодируются несколькими классами генов цитохромов, такими как цитохромы P₄₅₀ 1A1/1A2, P₄₅₀ 3A4, P₄₅₀ 1B1, P₄₅₀ 1A2, P₄₅₀ 2B1/2 и P₄₅₀ 3A. Гидроксилирование во 2-м положении с образованием 2-гидроксикатехолэстрогенов осуществляется ферментом 2-гидроксилазой эстрогенов. 4-эстрогенгидроксилаза способствует гидроксилированию эстрогенов в 4-м положении [24]. Помимо НАДФН-зависимого гидроксилирования, 2- и 4-гидроксиэстрогены могут образовываться под влиянием специализированной пероксидазной системы, зависимой от присутствия в среде органических перекисей. Есть сведения, что 4-гидроксиэстрогены более канцерогенны, чем 2-гидроксиэстрогены. Это объясняется различиями между свойствами катехолэстрогенов. Для 2-гидроксиэстрогенов характерно слабое связывание с классическими рецепторами эстрадиола, очень умеренная эстрогенная активность и отсутствие способности индуцировать опухоли на известных экспериментальных моделях. Важно уточнение роли 2-гидроксипроизводных в связи с их вовлечением в последующие метаболические реакции, включая 2-метоксилирование. Есть данные, что 2-гидроксиэстрогены снижают активность катехол-О-метилтрансферазы и препятствуют инактивации 4-катехолэстрогенов [1]. Для 4-гидроксипроизводных характерна низкая скорость выведения из организма, что способствует более продолжительному их воздействию на организм. Кроме этого, их отличает большая тканевая концентрация и хорошее связывание с рецепторами эстрогена [5, 38]. При измерении концентрации метаболитов катехолэстрогенов в экстрактах клеток рака молочной железы у людей было обнаружено отношение 4ОНЕ₂ к 2ОНЕ₂ как 4/1 [15]. Аналогичные результаты были получены и при изучении образования катехолэстрогенов в микросомах при раке молочной железы у крыс [25]. Эти факты свидетельствуют о том, что и у людей, и у грызунов, склонных к эстроген-ассоциированному раку, преобладающее образование 4ОНЕ₂ в органах может быть результатом увеличения концентраций канцерогенных метаболитов в соответствующих

тканях. Дериваты 2-катехолэстрогенов (2,3-хиноны) образуют с ДНК стабильные аддукты, которые сохраняются в молекуле до тех пор, пока повреждения не будут репарированы. Производные 4-катехолэстрогенов (3,4-хиноны) образуют с ДНК депуринизирующие аддукты, оставляя после себя нерепарируемые беспуриновые участки, закрепляя, таким образом, генотоксическое повреждение [15].

Глутатион-S-трансфераза

Существует два основных пути инактивации катехолэстрогенов. Первый путь – конъюгирование их хинонов с глутатионом. Он обеспечивается ферментом глутатион-S-трансферазой, который кодируется суперсемейством генов, расположенных на разных хромосомах. Этот фермент предотвращает генотоксические и канцерогенные эффекты хинонов и катехолэстрогенов, является интегральной частью биохимической защитной системы организма, обезвреживающей липофильные, мутагенные, токсические, канцерогенные соединения. Отмечено значительное увеличение среднего уровня глутатион-S-трансферазы (ГТ) в опухолевой ткани молочной железы по сравнению с нормальной тканью от того же пациента [22]. На основании характеристики первичной структуры, иммунохимических свойств и субстратной специфичности суперсемейство изоформ ГТ человека подразделяется на 6 классов: альфа (α), мю (μ), пи (π), тета (θ), каппа (κ) и микросомальная изоформа. Каждой изоформе данного фермента свойственны полиморфизмы. Гены глутатион-S-трансферазы различных классов картированы на хромосомах 1, 11, 22. Считается, что гены глутатион-S-трансферазы вовлечены в патогенез различных раков и выступают в качестве модификаторов и факторов риска при различных заболеваниях, связанных с неблагоприятным воздействием внешней среды. Одна из изоформ фермента ГТ P1-1 (класс π) является маркерным белком многих типов злокачественных опухолей. Различные полиморфизмы генов фермента ГТ приводят к появлению трех форм данного фермента, различающихся по уровню активности. Первая форма характеризуется нормальной активностью, две другие мутантные формы функционально менее активны. Есть данные, которые свидетельствуют о корреляции

уровня экспрессии ГТ P1-1 со скоростью клеточной пролиферации [3]. Были получены результаты, подтверждающие наличие зависимости активности глутатион-S-трансферазы от митотического индекса опухолей молочной железы. Активность данного фермента снижалась у больных РМЖ с максимальным митотическим индексом [8]. Отмечено, что изоформы ГТ различных классов способны нековалентно связывать гидрофобные лиганды, в том числе гем, билирубин, стероиды, желчные кислоты, ряд противоопухолевых препаратов и канцерогенов. Имеются сообщения об ингибирующем дозозависимом влиянии прогестерона (в диапазоне концентраций от 10^{-8} до 10^{-5} М) на активность внутриклеточной ГТ P1 и способности подавлять пролиферацию клеток линии K562. Возможно, данный эффект связан с нарушением экспрессии гена ГТ из-за изменения внутри клетки уровня реактивных форм кислорода, которые принимают участие в регуляции клеточного деления [3]. При изучении генетического полиморфизма глутатион-S-трансферазы на большой выборке людей было обнаружено, что в постменопаузе у женщин, которые являются носительницами гомозиготного нулевого генотипа ГТ M1 (класс μ), в 2,5 раза повышен риск развития рака молочной железы. При наличии у данных больных избыточной массы тела (индекс массы тела более $24,7 \text{ кг/м}^2$) риск заболеть РМЖ увеличивался семикратно. У носительниц нулевого генотипа ГТ T1 (класс θ) и низкоактивных генотипов ГТ P1 наблюдалась тенденция к увеличению риска развития РМЖ, которая не зависела от менструального статуса, однако достоверных различий получено не было. Среди женщин с нулевым генотипом ГТ T1 значимое увеличение риска наблюдалось только в том случае, если имелось сообщение о потреблении алкоголя [17]. В одной из работ С.В. Ambrosone et al. выявлена значимая связь между нулевым генотипом ГТ M1 и риском развития рака молочной железы [13], но эти данные не согласуются с исследованиями других авторов. Так, в исследованиях D.J. Hunter отсутствует связь между нулевыми генотипами ГТ M1, ГТ T1 и повышенным риском в отношении РМЖ и отмечено снижение риска развития злокачественных новообразований молочной железы в пременопаузе у носительниц ГТ T1 нулевого генотипа [19]. Таким образом, генетический по-

лиморфизм ферментов семейства глутатион-S-трансфераз вносит весомый вклад в развитие рака молочной железы наряду с воздействиями окружающей среды. Присутствие хотя бы одного предполагаемого высокорискового генотипа увеличивает вероятность развития злокачественных новообразований молочной железы. Разработка методов уменьшения генотоксических эффектов катехолэстрогенов посредством воздействия на этап конъюгирования хинонов с глутатионом могла бы снизить вероятность злокачественного перерождения клеток молочной железы. Безусловно, эта проблема требует дальнейшего изучения.

Катехол-О-метилтрансфераза

Другой путь инактивации катехолэстрогенов осуществляется ферментом катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) за счет метилирования катехолэстрогенов. Активность КОМТ достаточно высока в молочной железе, эндометрии, печени, почках, эритроцитах, а также в некоторых других органах. Интересно, что продукт этой реакции – 2-метоксиэстрадиол – обладает противоопухолевой активностью [23]. Есть сведения, что активность КОМТ может угнетаться 2-гидроксиэстрогенами, препятствуя инактивации 4-гидроксиэстрогенов, которые обладают выраженными канцерогенными и генотоксическими свойствами [2]. Снижение активности КОМТ может приводить к меньшей инактивации катехолэстрогенов. В настоящее время обнаружено три варианта распределения активности КОМТ в человеческой популяции: высокая (содержит два H аллеля), средняя (содержит H и L аллели), низкая (содержит два L аллеля). Выяснилось, что в крови больных раком молочной железы чаще представлен низкоактивный вариант КОМТ. У гомозигот носителей аллеля с низкой активностью КОМТ риск развития РМЖ выше в 1,3–1,4 раза и возрастает еще значительно при увеличении индекса массы тела и пролонгированного влияния эстрогенов. В работах С.С. Huang et al. показано, что наличие низкоактивного генотипа КОМТ связано с 4-кратным увеличением риска заболеть РМЖ [20]. Генотип КОМТ в значительной степени коррелирует с клинической стадией заболевания и степенью метастазирования в региональные лим-

фатические узлы молочной железы [26]. Таким образом, сочетание ослабленной инактивации катехолэстрогенов с повышенной массой тела формирует более выраженную предрасположенность к опухолевому процессу, чем каждый из этих факторов в отдельности [1]. Выявлено, что комбинация низко- или умеренноактивной КОМТ с ГТ М1 нулевым генотипом представляет в высшей степени увеличенный риск в отношении развития рака молочной железы. Высокая вероятность появления РМЖ была отмечена также для женщин, использовавших заместительную гормонотерапию и одновременно несущих низкоактивные варианты ферментов КОМТ и ГТ Т1 или ГТ Р1 [27].

Другие исследователи обнаружили, что у больных РМЖ, находящихся в перименопаузе, снижается частота L аллеля КОМТ, связанного с низкой активностью данного фермента. Наименьшая степень риска развития рака груди была определена у женщин с L/L генотипом КОМТ и низким индексом массы тела ($\leq 25,4$ кг/м²), находящихся в постменопаузе [29]. Однако при наличии пролонгированного воздействия эстрогенов умеренная и низкая активность КОМТ связана с повышенным риском развития РМЖ [27]. При исследовании генотипа КОМТ у больных в Северной Каролине были получены результаты, отрицающие связь этого параметра с вероятностью появления рака груди [28]. Группой Р.А. Thompson et al. было высказано предположение о том, что значение КОМТ в канцерогенезе молочной железы опосредовано индексом массы тела и в зависимости от состояния менструального статуса может играть различные роли в этом процессе. По данным этих авторов, наиболее высокий риск развития РМЖ был ассоциирован с низкоактивным аллелем КОМТ у полных женщин в перименопаузе и худых, находящихся в состоянии постменопаузы [36]. Использование гормонзаместительной терапии может в основном увеличивать риск рака молочной железы среди женщин со специфическими комбинациями опасных генотипов генов ГТ и КОМТ. Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что генотип КОМТ в определенной мере позволяет судить о предрасположенности к возникновению рака молочной железы, которая тесно связана с репродуктивными событиями и действием гормонов. Изучив

активность фермента КОМТ совместно с другими ферментами метаболизма эстрогенов, возможно, удастся найти показатели, имеющие прогностическое значение при развитии РМЖ.

Заключение

Определение содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также ферментов метаболизма эстрогенов (ароматазы, 2- и 4-эстрогенгидроксилаз, глутатион-S-трансферазы и катехол-O-метилтрансферазы) в опухолевой ткани молочной железы, вероятно, может служить прогностическим критерием в отношении ответа на выбранную терапию, продолжительности безрецидивной выживаемости и исхода заболевания. Однако данные литературы по этому вопросу весьма противоречивы. Некоторые авторы утверждают о наличии связи между активностью ароматазы и размерами опухоли [6], другие такой связи не находят [16]. Нет однозначного мнения и о взаимосвязи активности ароматазы с рецепторным статусом опухоли при РМЖ [6, 16, 34]. Так, в работах J.R. Pasqualini обнаружена значительная обратная корреляция между экспрессией изоформы фермента ГТ класса π со статусом рецепторов [32]. Возможно, что наряду с неблагоприятным воздействием факторов окружающей среды общая сниженная активность ферментов инактивации катехолэстрогенов и повышенная активность ароматазы будут усиливать их генотоксическое воздействие.

Подводя итоги изучения литературных данных о различных этапах метаболизма эстрогенов, можно предположить, что изменение синтеза и инактивации гормонов играет важную роль в патогенезе рака молочной железы, но при этом наличие или отсутствие гормональных рецепторов не является надежным признаком прогноза развития опухолевого процесса и ответа на гормонотерапию. Необходимо дальнейшее углубленное изучение процессов метаболизма эстрогенов в опухолях молочной железы как на молекулярном, так и на биохимическом уровнях для уточнения роли ферментов метаболизма эстрогенов и рецепторов эстрогенов и прогестерона в качестве факторов прогноза при определении исхода заболевания и выбора адекватной тактики лечения у этих пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М., Имянитов Е.Н. Полиморфизм генов ферментов стероидогенеза и риск развития злокачественных опухолей // *Вопр. онкологии*. 1999. Т. 45, № 3. С. 213–218.
2. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // *Вопр. онкологии*. 2001. Т. 47, № 2. С. 148–155.
3. Калинина Е.В., Новичкова М.Д., Щербак Н.П., Саприн А.Н. Ингибирующее действие прогестерона на глутатион-S-трансферазу P1-1 и его антипролиферативный эффект на клетки линии к562 эритролейкемии человека // *Вопр. онкологии*. 2000. Т. 46, № 1. С. 68–73.
4. Ковалев Б.Н., Старинский В.В. // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. СПб., 2002. С. 40–42.
5. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катеколэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе // *Вопр. онкологии*. 1997. Т. 43, № 3. С. 257–262.
6. Ларионов А.А., Упоров А.В., Семизлазов В.Ф., Берштейн Л.М. Связь активности ароматазы в опухолевой ткани с характеристикой заболевания и показателями репродуктивного статуса у больных раком молочной железы // *Вопр. онкологии*. 1998. Т. 44, № 1. С. 37–42.
7. Писарева Л.Ф., Бояркина А.Л., Одинцова И.Н. и др. // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. СПб., 2002. С. 69–72.
8. Смирнова Л.П., Кондакова И.В., Слонимская Е.М. и др. Активность антиоксидантных ферментов в тканях опухолей молочной железы с различной выраженностью процессов пролиферации // *Сибирский онкологический журнал*. 2002. № 3–4. С. 90.
9. Стенина М.Б. Гормонотерапия диссеминированного рака молочной железы // *Практическая онкология*. 2000. № 2. С. 12–18.
10. Хансон К.П., Берштейн Л.М., Имянитов Е.Н. и др. Молекулярно-биологические и биохимические особенности рака молочной железы // *Вестник Рос. акад. мед. наук*. 1998. № 1. С. 5–19.
11. Цырлина Е.В., Берштейн Л.М. // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. СПб., 2002. С. 82–86.
12. Цырлина Е.В., Мерабишвили В.М., Берштейн Л.М. // Гормонозависимые опухоли: Материалы IX Всероссийской конференции онкологов. СПб., 2002. С. 21–26.
13. Ambrosone C.B., Freudenheim J.L., Graham S. et al. Cytochrome P450 1A1 and glutathione-S-transferase (M1) genetic polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk // *Cancer Res.* 1995. Vol. 55. P. 3483–3485.
14. Auvray P., Bichat F., Genne P. Preclinical evaluation of aromatase inhibitors antitumor activity // *Bull. Cancer*. 2000. Vol. 87. Spec Nopp. P. 7–22.
15. Cavalieri E.L., Stack D.E., Devanesan P.D. et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators // *Proc. Nat. Acad. Sci. (USA)*. 1997. Vol. 94. P. 10937–10942.
16. Evans T.R., Rowlands M.G., Silva M.C., et al. Prognostic significance of aromatase and estrone sulfatase enzymes in human breast cancer // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 1993. Vol. 44, № 4–6. P. 583–587.
17. Helzlsouer K.J., Selmin O., Huang H-Y. et al. Association between glutathione-S-transferase M1, P1, and T1 genetic polymorphisms and development of breast cancer // *J. Natl. Cancer Inst.* 1998. Vol. 90. P. 512–518.
18. Holland P.A., Knox W.F., Potten C.S. et al. Assessment of hormone dependence of comedo ductal carcinoma in situ of the breast // *J. Natl. Cancer Inst.* 1997. Vol. 89. P. 1059–1065.
19. Hunter D.J. Glutathione-S-transferase MU and THETA polymorphisms and breast cancer susceptibility // *J. Natl. Cancer Inst.* 1999. Vol. 91. P. 1960–1964.
20. Huang C.S., Chern H.D., Chang K.J. et al. Breast cancer risk associated with genotype polymorphism of the estrogen-metabolizing genes CYP17, CYP1A1, and COMT: a multigenic study on cancer susceptibility // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59, № 19. P. 4870–4875.
21. Jefcoate C.R., Liehr J.G., Santen R.J. et al. Tissue-specific synthesis and oxidative metabolism of estrogens // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. Vol. 92. P. 95–112.
22. Kelley M.K., Engqvist Goldstein A., Montali J.A. et al. Variability of glutathione S-transferase isoenzyme patterns in matched normal and cancer human breast tissue // *Biochem. J.* 1994. Vol. 304, Pt 3. P. 843–848.
23. Kristensen V.N., Harada N., Yoshimura N. et al. Genetic variants of CYP19 (aromatase) and breast cancer risk // *Oncogene*. 2000. Vol. 19, № 10. P. 1329–1333.
24. Liehr J.G. Dual role of estrogens as hormones and pro-carcinogens: tumor initiation by metabolic activation of oestrogens // *Eur. J. of Cancer Prev.* 1997. Vol. 6. P. 3–10.
25. Liehr J.G., Ricci M.J. 4-Hydroxylation of estrogens as marker of human mammary tumors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93. P. 3294–3296.
26. Matsui A., Ikeda T., Enomoto K. et al. Progression of human breast cancers to the metastatic state is linked to genotypes of catechol-O-methyltransferase // *Cancer Lett.* 2000. Vol. 150, № 1. P. 23–31.
27. Mitrinen K., Kataja V., Eskelinen M. et al. Combined COMT and GST genotypes and hormone replacement therapy associated breast cancer risk // *Pharmacogenetics*. 2002. Jan. P. 67–72.
28. Millikan R., Pittman G.S., Tse C.K. et al. Catechol-O-methyltransferase and breast cancer risk // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19, № 11. P. 1943–1947.
29. Mitrinen K., Jourenkova N., Kataja V. et al. Polymorphic catechol-O-methyltransferase gene and breast cancer risk // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001. Vol. 10, № 6. P. 635–640.
30. Miller W.L., Howie F., Mason I. Ароматаза и рак молочной железы // *Вопр. онкологии*. 2001. Т. 47, № 2. С. 182–186.
31. Nedelcheva Kristensen V., Harada N., Kristensen T., Borresen-Dale A.L. Генетический полиморфизм и вариабельность метаболизма стероидных гормонов: связь с рис-

ком развития рака молочной железы // Вопр.онкологии. 2001. Т. 47, № 2. С. 156–159.

32. *Pasqualini J.R., Chetrite G., Blacker C. et al.* Concentrations of estrone, estradiol, and estrone sulfate and evaluation of sulfatase and aromatase activities in pre- and postmenopausal breast cancer patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, № 4. P. 1460–1464.

33. *Santen R.J.* Потенциальная возможность использования ингибиторов ароматазы в профилактике рака молочной железы // Вопр. онкологии. 2001. Т. 47, № 2. С. 187–194.

34. *Sasano H., Frost A.R., Saitoh R.* Aromatase and 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in human breast carcinoma // J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996. Vol. 81, № 11. P. 4042–4046.

35. *Speirs V., Parkes A.T., Kerin M., Atkin S.L.* Coexpression of estrogen receptors alpha and beta: poor prognostic marker in human breastcancer? // Cancer Res. 1999. Vol. 59. P. 525–528.

36. *Thompson P.A., Shields P.G., Freudenheim J.L. et al.* Genetic polymorphisms in catechol-O-methyltransferase, menopausal status, and breast cancer risk // Cancer Res. 1998. Vol. 58, № 10. P. 2107–2110.

37. *Weiderpass E., Persson I.R.* Онкологические заболевания в менопаузе: причины и способы предотвращения // Вопр. онкологии. 2001. Т. 47, № 2. С. 139–147.

38. *Zhu B.T., Conney A.H.* Functional role of estrogen metabolism in target cells: review and perspectives // Carcinogenesis. 1998. Vol. 19. P. 1–27.

Поступила 13.11.03