

---

## МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РАЗВИТИЯ ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Е.А. Павлова, И.М. Ордянец, Н.Д. Плаксина,  
З.М. Сохова, А.Г. Погасов

Кафедра акушерства и гинекологии с курсом перинатологии  
Медицинский факультет  
Российский университет дружбы народов  
ул. Миклухо-Маклая, 8, Москва, Россия, 117198

В данной статье представлены современные данные мировой литературы, освещающие роль метаболизма эстрогенов и регуляции этого процесса в патогенезе заболеваний молочной железы (МЖ).

**Ключевые слова:** гиперплазия молочных желез, эстрадиол, эстрон.

По данным официальной статистики (Росстат, 2011) с 1995 по 2010 гг. абсолютное число пациенток, взятых на учет с впервые поставленным диагнозом рака молочной железы (РМЖ), выросло на 52,1%. РМЖ в 3—5 раз чаще развивается на фоне доброкачественной дисплазии молочных желез (ДДМЖ) [5, 13, 20], которая, являясь факультативным предопухолевым заболеванием, диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет и у 60% женского населения после 40 лет [10, 23]. В связи с этим особый интерес вызывает разработка новых, современных, малоинвазивных и высокоинформативных методов ранней диагностики ДДМЖ, позволяющих выявить женщин групп риска до манифестации самого заболевания, а значит начать проведение профилактических мероприятий и своевременного лечения. Это, в свою очередь, станет основным шагом к снижению заболеваемости как ДДМЖ, так и РМЖ.

В поисках дополнительных критериев оценки ДДМЖ проводили морфометрические, цитологические, гистохимические исследования, изучали рецепторный статус, процессы пролиферации и апоптоза, и др [6, 11]. Однако надежного, доступного для практической медицины критерия возникновения гиперплазии, прогнозирования рецидивов и малигнизации до сих пор нет.

В развитии гиперпластических процессов традиционно главную роль отводят повышению концентрации эстрогенов [3, 15]. Одни авторы утверждают, что в развитии данного процесса превалирует состояние абсолютной гиперэстрогении [5], большинство считают более существенным состояние относительной гиперэстрогении [4, 14, 21].

Со второй половины XX и в начале XXI в. интенсивно изучается физиологическое влияние эстрогенов и их аналогов (на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях) на репродуктивные органы. Эстрон (E1) и эстрадиол (E2), два мощных эстрогена, представляют собой лишь 10—15% всего количества эстрогеновых производных в клетке, а 85—90% — это метаболиты эстрогенов [8]. Таким образом, согласно современным представлениям основным фактором, стимулирующим клетки эстрогензависимых тканей к патологическому росту, является не сам уровень E2, а нарушение баланса его метаболитов — эстрогенов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации [7].

16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -ОНЕ1) обладает эстрогенной активностью посредством связывания с рецептором эстрогена (ER) и может вызывать неадекватную клеточную пролиферацию, 2-гидроксиэстрон (2ОНЕ1) предположительно обладает антиэстрогенным влиянием и связан с нормальной клеточной дифференцировкой и апоптозом. Так как 2- и 16 $\alpha$ -гидроксилирование являются взаимоисключающим и необратимым, отношение 16 $\alpha$ -ОНЕ1 к 2ОНЕ1 представляет собой относительное доминирование одного пути над другим [16]. Большинство работ по изучению гидроксиметаболитов эстрогенов посвящено их роли в области злокачественных образований МЖ и влиянию на показатели риска этого заболевания [8]. В то же время нельзя исключить их роль и в развитии дисгормональной дисплазии МЖ.

Так, одними авторами выявлено достоверное ( $p < 0,05$ ) повышение уровня 2-ОНЕ1 и 16- $\alpha$ -ОНЕ1 в зависимости от клинического варианта мастопатии. Уровень 16- $\alpha$ -ОНЕ1 при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составил  $5,18 \pm 0,45$  нг/мл, кистозного компонента —  $6,76 \pm 0,50$  нг/мл, а фиброзного —  $7,66 \pm 0,25$  нг/мл (в неизменной ткани МЖ —  $3,84$  нг/мл). Уровень 2-ОНЕ1 при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составил  $8,60 \pm 0,75$  нг/мл, кистозного компонента —  $8,45 \pm 0,80$  нг/мл, а фиброзного —  $7,65 \pm 0,50$  нг/мл (в неизменной ткани МЖ —  $9,92 \pm 1,20$  нг/мл). Уровень соотношения 2-ОНЕ1/16- $\alpha$ -ОНЕ1 при ДДМЖ с преобладанием железистого компонента составил 1,66, кистозного — 1,25, а фиброзного — 1,05 (в неизменной ткани МЖ — 2,58) [7].

При сравнении уровня метаболитов эстрогена в ткани при РМЖ, ДДМЖ и неизмененных тканях было получено: в ткани злокачественной опухоли МЖ содержание Е2 было повышенным на 22,7% относительно интактной ткани, уровень эстриола оставался в нормативных пределах, а содержание Е1 превосходило контрольные показатели в 5 раз. Такой профиль эстрогенов сопровождался перераспределением содержания в ткани опухоли и их метаболитов. Так, уровень 2-ОНЕ1 был на 38,2% ниже, а 16 $\alpha$ -ОНЕ1, напротив, на 82,2% выше нормативных показателей. Коэффициент соотношения 2-ОНЕ1/16 $\alpha$ -ОНЕ1 в ткани злокачественной опухоли оказался в 3,3 раза сниженным. При изучении уровня эстрогенов и их метаболитов при ДДМЖ достоверные отличия от интактной ткани имел лишь уровень Е1, который был повышен в 2,8 раза, занимая промежуточное положение между неизменной тканью и тканью злокачественной опухоли.

Таким образом если принять точку зрения сторонников положения о том, что узловая форма фиброзно-кистозной мастопатии является факультативным предраком МЖ, то очевиден путь нарушения метаболизма эстрогенов, заключающийся в усиленном локальном синтезе Е1 и приводящий в дальнейшем к развитию неоплазии. Соответственно патогенетическими моментами развития РМЖ является повышенный локальный синтез Е1 с накоплением его метаболита 16 $\alpha$ -ОНЕ1, обладающего более выраженной биологической активностью, при нарушении образования 2-ОНЕ1 и, как следствие, повышенное содержание Е2 [22].

Результаты другого исследования не подтверждают гипотезу о том, что метаболический сдвиг от 16-ОНЕ1 к 2-ОНЕ1 связан с более низким риском развития РМЖ. Напротив, выявлено, что сдвиг в сторону 2-ОНЕ1 и, в частности повышенное отношение 2-ОНЕ1 к 16-ОНЕ1, может быть связано с повышенным риском развития ER-положительного РМЖ [9]. Полученные данные согласуются с гипотезой канцерогенного механизма, при котором катехолэстрогены, вступая в реакцию с ДНК, в результате мутации вызывают РМЖ. Таким образом 2,4-гидроксилирование, а не 16 $\alpha$ -, может стать основным путем метаболизма эстрогенов в канцерогенезе [12].

Разнообразие результатов, вероятно, объясняется тем, что решающее значение в возникновении заболеваний МЖ имеет не концентрация гормонов и метаболитов, вполне вероятно, что этот процесс вторичен, а первичным окажется нарушение активности ферментов, отвечающих за само гидроксилирование.

Установлено, что превращения эстрогенов осуществляет специальная монооксигеназная система печени, которая представлена ферментами цитохрома Р-450 (СYP-450) [2], которые добавляют гидроксильную группу эстрогенам в положениях 2, 4 и 16 [16]. Полиморфизм генов, ответственных за метаболизм, может повлиять на клиренс экзо- и эндогенных стероидов, уровень концентрации которых (эстрогены и его метаболиты) может быть связан с развитием целого ряда гормонально-зависимых изменений [1].

Есть основание полагать, что выявление генетических предикторов ДДМЖ позволит использовать их в качестве диагностических тестов не только на ранних стадиях развития заболевания, но и на доклиническом этапе, а также разработать научно обоснованную терапию и профилактику пролиферативных процессов органов репродуктивной системы женщины.

Развитие любого многофакторного заболевания (МФЗ) определяется не всем геном, и даже не всеми генами отдельной генной сети, а лишь сравнительно немногими из них — генами предрасположенности, определение аллельных вариантов этих генов составляет методическую основу предиктивной медицины. Идентификация генов предрасположенности к различным тяжелым хроническим заболеваниям, выяснение характера функциональных поломок на уровне локальных и интегральных генных сетей, особенностей ген-генных взаимодействий при моногенных и особенно при частых МФЗ — важная практическая задача молекулярной медицины [9].

На современном этапе предиктивная медицина все еще находится на этапе накопления информации, и успехов в этой области можно ожидать лишь при широком внедрении технологии не только в пределах научных исследований, но и в программе общегеномного скрининга, создавая большую по численности выборку, а, значит, повышая уровень доказательности. Таким образом, на данном этапе наиболее интересным и перспективным является оценка состояния основных звеньев патогенеза гиперпластических процессов, что поспособствует более глубокому пониманию основных механизмов развития заболевания, разработке новых методов ранней диагностики и формированию дифференциального подхода к лечению.

## ЛИТЕРАТУРА

- [1] *Alan A., Arslan Roy E. Shore, Karen L. Koenig, Paolo Toniolo et al.* Circulation estrogen metabolites and risk for breast cancer in premenopausal women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* — 2009. — Vol. 18. — Issue 8. — P. 2273—2279.
- [2] *Ashrafyan L.A., Kiselev V.* Modern possibilities of prevention and early diagnosis of pre-cancer and cancer of the reproductive organs // *Obstetrics and Gynecology.* — 2009. — № 4. — P. 24—29.
- [3] *Bassard J.E., Mutterer J., Duval F., Werck-Reichhart D.A.* New methods for monitoring the localization of cytochromes P450 and other endoplasmic reticulum membrane associated proteins: a tool for investigating the formation of metabolons // *FEBS J.* — 2012. — Vol. 279(9). — P. 1576—1583.
- [4] *Belyaeva L.E., Shebenko V.I.* Gynecological Endocrinology: pathophysiological basis. — M.: Honey. Lit., 2009.
- [5] *Boyd N.F., Martin L.J., Bronskill V.J., Yaff M.J., Duric N., Minkin S.* Breast tissue composition and susceptibility to breast cancer // *J Natl Cancer Inst.* — 2010. — № 102. — P. 1224—1237.
- [6] *Changyu Shen, Yiwen Huang, Yunlong Liu, Guohua Wang, Yuming Zhao et al.* A modulated empirical Bayes model for identifying topological and temporal estrogen receptor  $\alpha$  regulatory networks in breast cancer // *BMC Systems Biology.* — 2011. — Vol. 5. — P. 67—83.
- [7] *El Akad E.V., Sotnikov L.S., Uduv E.V.* State of estrogen metabolism in benign mammary dysplasia // *Abstracts II interdisciplinary forum “Medicine breast cancer”.* — 2012. — P. 72—74.
- [8] *Estrogens: from synthesis to clinical application* / Ed. V.P. Smetnik. — M.: The practice of medicine, 2012. — P. 176.
- [9] *Genetic identity is the basis of individual and predictive medicine* / Ed. V.S. Baranova. — St. Petersburg: Publishing House of the H-L, 2009. — P. 528.
- [10] *Gynecology: national leadership* / ed. V.I. Kulakov, I.B. Manukhina, G.M. Saveleva. — M.: GEOTAR-Media, 2009.
- [11] *Hamoshina M.B., Rudnev O.D., Lebedev M.G., Lichak N.V., Arkhipova M.P.* Mammary gland and puberty: a look gynecologist // *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Ser. “Medicine. Obstetrics and Gynecology”.* — 2012. — № 6. — P. 198—204.
- [12] *Heng-Yi Wu, Pengyue Zheng, Guanglong Jiang, Yunlong Liu, Kenneth P Nephew et al.* A modulator based regulatory network for ER $\alpha$  signaling pathway // *BMC Genomics.* — 2012. — Vol. 13. — P. 56—65.
- [13] *Huang J., Sun J., Chen Y., Song Y., Dong L. et al.* Analysis of multiplex endogenous estrogen metabolites in human urine using ultra-fast liquid chromatography-tandem mass spectrometry: a case study for breast cancer // *Anal Chim Acta.* — 2012. — Vol. 711. — P. 60—68.
- [14] *Kosolapova I.P., Maslennikov M.N., Gudkov K.M. et al.* Genetic and immunological aspects of benign mammary dysplasia // *Herald RUDN. Ser. «Medicine».* — 2009. — № 5. — P. 146—153.
- [15] *Lokate et al.* Mammographic density and breast cancer risk: the role of the fat surrounding the fibroglandular tissue // *Breast Cancer Research.* — 2011. — № 13. — P. 103—111.
- [16] *Mammary glands and gynecological diseases* / Ed. V.E. Radzinsky. — Moscow, 2010.
- [17] *Nadia Obi, Alina Vrieling, Judith Heinz, Jenny Chang-Claude.* Estrogen metabolite ratio: Is the 2-hydroxyestrogene to 16 $\alpha$ -hydroxyestrogene ratio predictive for breast cancer // *Int J Womens Helth.* — 2011. — Vol. 3. — P. 37—51.
- [18] *Polina M.L.* Genetic determinants of Symptomatic Breast and gynecological diseases in women of reproductive age // *Herald RUDN. Ser. “Medicine. Obstetrics and Gynecology”.* — 2008. — № 5. — P. 250—259.
- [19] *Shashova E.E., Kondakova I.V., Slonim E.M. et al.* Enzymes of estrogen metabolism in metastatic breast cancer // *Molecular meditsina.* — 2010. — 2. — P. 47—51.

- [20] *Susan E. Hankinson, Sc.D. and A. Heather Eliassen, Sc.D.* Circulating sex steroids and breast cancer risk in premenopausal women // *Horm Cancer*. — 2010. — Vol. 1. — Issue 1. — P. 2—10.
- [21] *Tagiyeva T.T.* Risk factors for the development of proliferative processes in women with nodular form of fibrocystic disease // *Bulletin of Peoples' Friendship University of Russia. Ser. "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. — 2008. — № 5. — S. 269—280.
- [22] *Valerie A. Mc. Cormack et al.* Sex steroids, growth factors and mammographic density: a cross-sectional study of UK postmenopausal Caucasian and Afro-Caribbean women // *Breast Cancer Research*. — 2009. — № 11. — P. 38—48.
- [23] *Vereskunova M.I., Lisutin A.E.* Status of estrogens and their metabolites in tissues of breast cancer in perimenopausal women // *Siberian Journal of Oncology*. — 2011. — The application number 1. — P. 25—26.
- [24] *Zubkin V.I., Rumyantsev L.V.* Experience of using 3D ultrasonography in the diagnosis of breast diseases // *Herald RUDN. Ser. "Medicine. Obstetrics and Gynecology"*. — 2010. — № 6. — P. 186—195.

## **MOLECULAR AND GENETIC PREDICTORS OF BENIGN BREAST DISEASE**

**E.A. Pavlova, I.M. Ordiyants, N.D. Plaksina,  
Z.M. Sokhova, A.G. Pogasov**

Department of Obstetrics and Gynecology with course of Perinatology  
School of Medicine  
Peoples' Friendship University of Russia  
*Miklukho-Maklay str., 8, Moscow, Russia, 117198*

This article presents the current data of world literature, highlighting the role of estrogen metabolites and regulation of this process in the pathogenesis of breast diseases.

**Key words:** benign breast diseases, estradiol, estrone.