

- [14] Scheef, W. Gutartige Veränderungen der weiblichen Brust / W. Scheef // Therapiewoche. — 1985. — №35. — P. 5909-5912.
- [15] Stauder, G. Enzymtherapie — eine Bestandsaufnahme / G. Stauder, P. Streichhan, C. Steffen // Natur- und GanzheitsMedizin. — 1988. — №1. — S. 68-89.
- [16] Малыхина, Т.В. Патент №2150293. Способ лечения больных с фиброзно-кистозной мастопатией и кистами молочных желез / Т.В. Малыхина. — М., 2000.

Поступила в редакцию 8.06.2006;
в окончательном варианте — 8.06.2006.

ENZYME THERAPY AS MASTOPATHY PERSPECTIVE TREATMENT³

© 2006 T.V. Malykhina⁴

Intensive refinement of diagnostic methods results in early diagnostic and augmentation of patients with chronic cystic mastitis. An increase in the number of operative interventions due to of this pathology necessitates the effective method of treatment of the disease. In the paper long experience of conservative chronic cystic mastitis therapy method application is considered. The efficiency of the method at primary treatment rise up to 95% and more, and on 85% decrease the number of operative interventions in mammary gland due to this pathology.

Paper received 8.06.2006.
Paper accepted 8.06.2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. I.G. Kretova.

⁴ Malykhina Tatiana Viktorovna, Center of Family Planning and Reproduction, Samara, 443099, Russia.

УДК 618.19; 615.2

ОТДЕЛЬНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ ГОРМОНОВ НА ПРОЦЕССЫ В МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗАХ¹

© 2006 Т.В. Малыхина²

В данной статье рассматриваются основные биологические процессы в молочной железе, которые проходят под воздействием различных видов гормонов. Показана роль этих гормонов в формировании пролиферативных процессов в ткани молочных желез. Обосновывается необходимость полноценного взаимодействия со стороны врачей онкологов-маммологов, гинекологов и эндокринологов.

Введение

Доброкачественные изменения молочных желез относятся к наиболее распространенным заболеваниям у женщин и включают различные по клиническому, морфологическому и этиологическому признакам процессы. Отличительной особенностью молочной железы является сложность четкой дифференцировки физиологических и патологических изменений, а также различных типов доброкачественной диффузной патологии [1, 2]. Это, прежде всего, обусловлено тем, что нормальное строение молочной железы характеризуется большой вариабельностью не только у разных женщин, но даже у одной и той же женщины в зависимости от возраста, состояния репродуктивной системы и периода менструального цикла.

Самым распространенным доброкачественным заболеванием молочной железы является «мастопатия», встречающаяся у 20-60% женщин, чаще в возрасте 30-50 лет [3, 4].

Мастопатии представляют собой группу гетерогенных заболеваний, имеющих сложную, часто запутанную клиническую, а иногда и гистологическую картину, что весьма затрудняет не только диагностику, но и терминологическое обозначение диффузных процессов.

Существует более 30 названий мастопатий: кистозная мастопатия, кистозный фиброаденоматоз, болезнь Реклю, болезнь Шиммельбуша, болезнь Ви-

¹ Представлена доктором медицинских наук, профессором И.Г. Кретовой.

² Малыхина Татьяна Викторовна, Центр планирования семьи и репродукции, 443099, Россия, г. Самара, ул. Степана Разина, 106

ляминова, дисгормональная гиперплазия, фиброзно-кистозная мастопатия, истерическая опухоль, фиброзно-кистозная болезнь [5, 6].

Мастопатию как заболевание классически описал J. Velpeau в 1838 году. С тех пор о мастопатии издано большое количество научных трудов по этиологии, патогенезу, диагностике, лечению, профилактике этого заболевания [5-10]. Интерес исследователей и практических врачей к патогенезу дисгормональных заболеваний молочных желез объясняется достаточно высокой частотой заболевания — от 5% до 42,6% [10].

Мастопатия — это дисгормональный гиперпластический процесс в молочной железе. По определению Всемирной организации здравоохранения, это фиброзно-кистозная болезнь, характеризующаяся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей молочной железы с ненормальным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Дисгормональные заболевания молочных желез являются многофакторными и недостаточно изучены. Увеличение частоты заболеваний молочных желез как доброкачественных, так и злокачественных, вероятно, связано с ростом числа нейроэндокринных синдромов и заболеваний в гормонально-зависимых органах половой сферы — яичниках, матке, в частности миомы (гормонально-зависимой опухоли в гормонально-зависимом органе), эндометриоза матки и яичников.

Доброкачественные заболевания молочной железы относятся к предопухолевым заболеваниям, на фоне которых может развиваться рак молочной железы [3]. Хотя мастопатия не является облигатным предраком, однако у этой категории больных частота возникновения рака в 3-5 раз выше, чем в общей популяции, а при пролиферативных формах риск возрастает в 25-30 раз [3,4]. Этим и объясняется интерес исследователей к различным формам мастопатии.

Обсуждение роли гормонов в патогенезе развития патологических процессов в молочных железах

В каждой молочной железе имеется 15-20 секций, называемых долями, которые состоят из многих более мелких секций, называемых дольками. Доли и дольки соединяются тонкими каналами, называемыми протоками. Молочная железа содержит дольковые и протоковые элементы; те и другие включают соединительную ткань, нервы, кровеносные и лимфатические сосуды. Доля является основной, функциональной единицей молочной железы. Внутри доли находятся терминальные удлинённые тубулярные протоки, называемые альвеолами.

Развитие и функционирование молочных желез зависят от нейрогормональной регуляции, влияния гормонов половых желез, надпочечников и гипофиза.

Регуляцию различных эндокринных функций и обменных процессов в организме осуществляет головной мозг через диэнцефальную зону — гипоталамус. В гипоталамусе вырабатываются особые вещества, которые поступа-

ют в кровь и включаются в синтез гормонов гипофиза. Гормоны гипофиза координируют активность периферических эндокринных желез.

Молочная железа является органом-мишенью и находится в прямой зависимости от функционального состояния гипоталамо-гипофизарной системы. Это подтверждается данными о том, что основная роль в развитии мастопатии принадлежит нарушению соотношения гормонов гипофиза (фолликулостимулирующего – ФСГ и лютеинизирующего – ЛГ), секреции эстрогенов, прогестерона, пролактина, а также повышению уровня простагландинов. Нельзя исключить при этом и влияние симпатико-адреналовой системы (катехоламинов), имеющих большое значение в регуляции деятельности центральной нервной системы, в частности в активации коры головного мозга, ретикулярной формации, ядер гипоталамуса и аденогипофиза. Они принимают активное участие в эмоциональных реакциях, которые воздействуют на вегетативную нервную систему с последующим нарушением функции эндокринных желез [11]. Отсюда следует, что вследствие нарушения регуляторной деятельности центральной нервной системы, функционального состояния гипоталамо-гипофизарной и гонадной систем, функции щитовидной железы может возникнуть дисгормональная гиперплазия молочных желез.

Таким образом, состояние рецепторной системы в молочных железах и возможное в них развитие мастопатии и масталгии зависят от степени нарушения гормонального и гуморального статуса.

В литературе сведения о влиянии гормонов на рост и пролиферацию тканей молочной железы довольно противоречивы. Так, D.R. Meldrum и K.A. Steingold [12] считают, что прогестерон стимулирует рост эпителиальных клеток молочной железы, а повышенное количество эстрогенов вызывает пролиферацию ее тканей.

Многими исследователями показана тесная взаимосвязь функциональных или органических заболеваний нервной системы с мастопатиями. Отмечено, что дисгормональные заболевания молочных желез часто наблюдаются у женщин, страдающих неврастениями, канцерофобией, нейроэндокринными синдромами, бесплодием эндокринного генеза [1, 8].

К.Б. Акунц и соавторы [13] придают важную роль в патогенезе мастопатии гинекологическим заболеваниям как органического генеза, так и обусловленным центральными факторами. Выявлены дисгормональные заболевания молочных желез у 87,9% женщин с гормональным бесплодием.

Следовательно, стимулирующие и регулирующие факторы различных процессов в молочных железах (маммогенез, лактация, развитие доброкачественных и злокачественных новообразований) тесно связаны с нейрогуморальным гомеостазом.

При наличии полноценных биорецепторов в молочных железах их ткань достаточно надежно защищена от гипофизарных, гонадных, надпочечниковых гормонов и гормонов щитовидной железы. При нарушении же структуры молочных желез или биорецепторного аппарата взаиморегуляторные механизмы нарушаются, возникает предпосылка для развития в них дисгормональных процессов. При всей убедительности данных рассуждений патогенез этих заболеваний трактуется неоднозначно.

Известно, что пролактин повышает активность дофаминэргической системы мозга и одновременно с этим оказывает ингибирующее влияние на цик-

лическую секрецию ЛГ-рилизинг-фактора при отсутствии модулирующего влияния эстрогенов.

Каждый яичник состоит из коркового и мозгового вещества. Корковое вещество у молодых женщин покрыто кубическим эпителием. В более зрелом возрасте он становится плоским на выступающих частях, оставаясь кубическим в углублениях и складках.

Развитие половой клетки и ее оплодотворение связаны с секрецией двух гормонов — эстрогена и прогестерона. Эстроген ответственен за развитие вторичных половых признаков, которые появляются в процессе полового созревания.

Почти до наступления половой зрелости нейросекреторные клетки гипоталамуса, функция которых — секреция ФСГ-рилизинг-фактора, весьма чувствительны к действию эстрогена. Потому даже его небольшое количество, вырабатываемое яичниками девочки до достижения полового созревания, тормозит выработку этого фактора. В период половой зрелости выработка ФСГ-рилизинг-фактора стимулирует выработку гонадотропными клетками передней доли гипофиза ФСГ, что, в свою очередь, вызывает развитие фолликулов и секрецию эстрогена в достаточном для начала полового созревания количестве.

Основной гормон, вырабатываемый яичником, — эстроген (эстрадиол). Он секретируется клетками theca interna развивающегося фолликула. Пик секреции ЛГ передней доли гипофиза приходится примерно на середину цикла и вызывается развитием желтого тела на месте лопнувшего фолликула. Желтое тело начинает вырабатывать прогестерон, в то время как его текалютеиновые клетки, развивающиеся из theca interna, продолжают секретировать эстроген.

Влияние эстрогенов на рост и дифференцировку эпителиальных клеток молочной железы до сих пор не совсем ясно. Данные свидетельствуют, что эффекты эстрадиола, изученные в условиях *in vivo* и *in vitro*, неодинаковы. В исследованиях *in vivo* эстрогены стимулируют процессы пролиферации эпителиальных клеток молочной железы [14, 15]. В опытах *in vitro* продемонстрировать стимулирующее действие эстрадиола на рост эпителиальных клеток молочной железы не удавалось. Эстрадиол не способствовал росту эпителиальных клеток и не проявлял синергизм с действием прогестерона или пролактина. В культуре клеток эстрогены были биологически активными в отношении индукции рецепторов прогестерона (как и в опытах *in vivo*), но не оказывали заметного влияния на рост клеток. Эпителиальные клетки молочной железы *in vitro* на действие эстрадиола отвечали синтезом протеина, а не пролиферацией клеток.

Не была выявлена строгая обязательная связь между количеством функциональных рецепторов эстрогенов *in vitro* и клеточной пролиферацией, вызываемой эстрогенами *in vivo*. Причиной ареактивности культуры эпителиальных клеток молочной железы считают качественный или количественный дефицит рецепторов эстрогенов.

Вопрос о механизмах, лежащих в основе стимулирующего действия эстрадиола на рост эпителиальных клеток, не выяснен. Неизвестно, прямое оно или опосредованное. Теоретически можно предположить, что влияние эстрадиола осуществляется путем индукции тканевых специфических митогенов

или инактивации циркулирующих факторов, тормозящих митоз. Возможно также, что оно опосредуется через секрецию пролактина, стимуляция которого под влиянием эстрадиола имеет место наряду с секрецией тиреотропного гормона гипофиза.

Пролактин же, как известно, является ростостимулирующим гормоном. E. Diczfalussy [16] считает, что рост эпителиальных клеток молочной железы — результат прямого взаимодействия их с эстрадиолом, при этом подчеркивается необходимость физического взаимодействия эпителия со стромой. Показано, что уровни рецепторов значительно увеличивались после диссоциации эпителиальных клеток, вызванной обработкой ткани молочной железы коллагеназой. В цитозоле количество эстрадиоловых рецепторов не изменяется при наличии в культуре эстрадиола, прогестерона или комбинации этих гормонов с пролактином. Количество же ядерных эстрадиоловых рецепторов под влиянием эстрадиола возрастает в 3 раза и снижается при наличии в культуре пролактина, прогестерона и эпидермального ростового фактора. Эстрадиол увеличивал количество прогестероновых рецепторов в 3 раза.

Доказано, что жировая ткань молочной железы содержит высокую концентрацию рецепторов эстрогенов и гораздо меньшую — рецепторов прогестерона [16].

Стимулирующий эффект эстрадиола, отмеченный в исследованиях *in vivo*, может быть прямым или опосредованным. Прямое влияние эстрогенов на рост эпителиальных клеток молочной железы может быть сведено к индукции рецепторов прогестерона, а не прямое — к стимуляции секреции пролактина, индуцирующего образование собственных рецепторов и рецепторов прогестерона.

Клетки, секретирующие прогестерон, — это эпителиальные гранулезные клетки. Прогестерон подготавливает эндометрий к имплантации оплодотворенной яйцеклетки. Если беременность не наступает, желтое тело примерно через 12 дней претерпевает инволюцию. Если беременность наступает, то в крови появляется гонадотропный гормон хориона, который эффективнее ЛГ в поддержании и развитии желтого тела.

Соматомаммотропный гормон химически сходен с гормоном роста, функционально с пролактином. В плаценте также синтезируется прогестерон.

В исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано, что прогестерон стимулирует рост эпителиальных клеток молочной железы. В пубертатном периоде интенсивно протекающий рост протоков молочной железы регулируется, в основном, этим гормоном. На этот процесс, кроме прогестерона, оказывают влияние также эстрадиол, гормон роста (или пролактин) и надпочечниковые стероиды.

Показано, что экзогенный прогестерон способствовал синтезу ДНК. Количество прогестероновых рецепторов в цитозоле значительно возрастало при наличии в культуральной среде не только прогестерона, но и эстрадиола и пролактина. Максимальный эффект наблюдался при комбинации эстрадиола и пролактина.

Пролактин играет активную роль в процессе маммогенеза, вовлекаясь в развитие протоковой системы молочной железы, начиная от пубертатного периода и заканчивая лактацией. Он вызывает активный рост эпителиальных клеток молочной железы. Этот эффект был продемонстрирован как в экспе-

рименте на животных, так и в культуре клеток. Под влиянием пролактина (как и прогестерона) происходил рост эпителиальных клеток в 2-4 раза. При одновременном влиянии прогестерона и пролактина отмечался синергизм их действия. Рост эпителиальных клеток увеличивался в 3-17 раз [14, 16].

В эксперименте был выявлен активный рост молочной железы после трансплантации дополнительного гипофиза, приводящего к увеличению концентрации пролактина в плазме.

Интересно, что имплантация прогестерона не влияла на уровень пролактина в плазме и не приводила к росту молочной железы. Подавление уровня пролактина парлоделом предотвращало увеличение эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов.

Особенно велика роль пролактина в период беременности, когда его уровень, как известно, значительно возрастает. В это время происходит интенсивный лобуло-альвеолярный рост и лактогенез — инициация образования и секреции молока.

Полагают, что тиреоидные гормоны повышают пролактинсвязывающую способность альвеолярных клеток, а пролактин способствует пролиферации клеток. Рост стимулирующий эффект пролактина отчетливо был продемонстрирован и в опытах *in vitro*. Добавление прогестерона и пролактина к культуральной среде вызывало клеточную пролиферацию и повышало уровень прогестероновых рецепторов.

Пролактиновые и прогестероновые рецепторы содержатся на эпителиальных клетках в больших концентрациях. Этим объясняется рост стимулирующий эффект данных гормонов в культуре эпителиальных клеток молочной железы *in vitro*. В исследованиях *in vivo* показано, что под влиянием пролактина повышается содержание эстрогенных рецепторов в цитозоле. При одновременном воздействии пролактина и эстрадиола стимуляция рецепторов эстрогенов аналогична таковой при действии одного пролактина.

Однако авторы не наблюдали влияния пролактина на прогестероновые рецепторы *in vivo*. В культуре клеток было показано, что пролактин повышает уровень эстрогенных и прогестероновых рецепторов в цитозольной фракции клеток молочной железы, но снижает содержание рецепторов эстрогенов в ядерной фракции эпителиальных клеток [16].

Комбинация пролактина и прогестерона более эффективно повышала уровень прогестероновых рецепторов, чем один пролактин или один прогестерон. Следовательно, в опытах *in vitro* и *in vivo* эффекты пролактина оказались различными.

В то время как пролактин в культуре клеток повышал количество прогестероновых рецепторов, *in vivo* не наблюдалось влияния пролактина на прогестероновые рецепторы. Обнаружено, что пролактин, образуя гормонрецепторные комплексы на поверхности мембран реагирующих клеток молочных желез, включает не аденилатциклазный, а гуанилатциклазный путь и с помощью образующегося гуанилатмонофосфата реализует свои специфические эффекты [17]. При этом гормонозависимая, связанная с мембранами гуанилатциклаза является акцептором гормонорецепторного комплекса и опосредует эффекты пролактина.

Считают, что в молочной железе содержатся дофаминовые рецепторы. При изучении влияния изомеров сульпирида (антагониста дофамина) на лак-

тацию в послеродовом периоде было найдено, что наибольшим эффектом обладает α -сульпирид, который увеличивает лактацию при ее недостаточности и индуцирует при ее отсутствии. Состав молока при этом не изменяется [16].

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что пролактин обладает четким рост стимулирующим эффектом на эпителиальные клетки молочной железы, индуцирует образование собственных рецепторов. В условиях *in vitro* он повышает уровень эстрадиоловых и прогестероновых рецепторов в цитозольной фракции клеток и снижает содержание ядерных эстрадиоловых рецепторов [15, 16].

Пролактин синтезируется в гипофизе. Поступление его в кровь контролируется ингибирующим (угнетающим) фактором (пролактостатином) и дофамином, поступающим из гипоталамуса. Секреция пролактина тесно связана с секрецией ФСГ, способствующего росту и развитию фолликула в яичнике, и ЛГ, способствующего образованию и развитию желтого тела в яичнике и стимулирующего секрецию эстрогенов и прогестерона в яичниках. На процесс выделения могут действовать женские половые гормоны — эстрогены — и гормоны коркового слоя надпочечников — глюкокортикоиды [11, 16, 17].

Пролактин стимулирует лактацию (отделение молока), развитие альвеолярного аппарата молочных и слюнных желез и сохраняет желтое тело в яичнике, доводит его до стадии созревания, активирует синтез специфических молочных белков, действует вместе с эстрогенами, стимулируя размножение клеток молочной железы.

Секреция ФСГ и ЛГ зависит от фазы менструального цикла. Содержание ЛГ в крови почти не изменяется в первой половине цикла, постепенно увеличиваясь ко времени овуляции и во второй фазе цикла. Уровень ФСГ в первой фазе цикла выше, чем во второй, резкое снижение его происходит в первые дни после овуляции.

Тиреотропный гормон (ТТГ) — главный регулятор синтеза и секреции гормонов щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы (тироксин и трийодтиронин) играют важнейшую роль в морфогенезе функциональной дифференцировки эпителиальных клеток молочной железы. Роль тиреоидных гормонов в регуляции морфологической структуры молочной железы и реактивности на гормоны установлена в опытах *in vivo* и *in vitro*. Показано, что тиреоидные гормоны специфически влияют на синтез и секрецию основных ингредиентов молока [20].

Еще недостаточно изучен механизм действия тиреоидных гормонов на молочную железу, который может реализовываться различными путями, — непосредственно или же через влияние на рецепторы других гормонов. Указывают, что один из путей воздействия тиреоидных гормонов на молочную железу включает регуляцию рецепторов пролактина. Авторы полагают, что в период маммо- и лактогенеза повышенная метаболическая потребность молочной железы обеспечивается высокой концентрацией в ней тиреоидных гормонов, которая достигается благодаря большей активности ингибиторов связывания тиреоидных гормонов [18, 19].

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) действует на кору надпочечников, усиливает в ее клетках синтез глюкокортикоидов.

Соматотропный гормон (СТГ) — главный регулятор роста организма. Под его влиянием увеличиваются размеры и масса тела и отдельных органов. У взрослых он играет важную роль в регуляции белкового обмена. На клетки

СТГ действует через соматомедины — вещества, вырабатываемые в основном в печени.

Эстрогены регулируют рост не только органов женской половой сферы, но и почек, печени, сердца, кожи и некоторых тканей. Основным эстрогеном является эстрадиол. Он в 100 раз активнее эстрона и в 1000 раз — эстриола. Эстрон и эстриол образуются в основном при химических превращениях эстрадиола в организме. Максимальная концентрация эстрадиола в жидкости фолликула обнаруживается за 2 дня до овуляции. Эстрадиол (по механизму обратной связи) играет ведущую роль в регуляции выделения ФСГ и ЛГ гипофизом.

Содержание эстрогенов в крови зависит от фазы менструального цикла. Концентрация 17-эстрадиола в крови после менопаузы почти на 90% меньше, чем в детородном возрасте. Основная масса эстрадиола секретируется в яичниках, небольшое количество его образуется в других тканях организма из тестостерона и эстрона. Эстрогены в плазме крови связаны в основном с белками. Это своего рода “хранилище” эстрогенов.

Органами, на которые направлено действие эстрогенов (так называемыми органами-мишенями), являются матка, влагалище, молочные железы. В молочных железах эстрогены вызывают, главным образом, разрастание и разветвление млечных протоков, в которых образуется молоко. Эстрогены не только прямо влияют на половые органы, но и повышают их чувствительность к действию других гормонов — прогестерона, окситоцина, пролактина, гонадотропинов. Инактивация эстрогенов происходит в печени. Из организма они выводятся как в свободном, так и связанном виде.

Развитию гиперпластических процессов в молочных железах способствует абсолютная при сохраненном менструальном цикле и относительная при недостаточности лютеиновой фазы эстрогенизация органов-мишеней [1, 2].

К основным андрогенам (мужским половым гормонам) относятся тестостерон, андростендион, дегидроэпиандростерон. Все они являются производными андростана. Основное место образования и секреции тестостерона у мужчин — интерстициальные клетки яичка. В небольшом количестве тестостерон синтезируется у женщин в яичнике (фолликуле и желтом теле), плаценте, коре надпочечников.

Андрогены могут превращаться в эстрогены и являются промежуточным продуктом их синтеза. Способствуют превращению андрогенов в эстрогены гормоны щитовидной железы, поэтому концентрация эстрогенов в крови при гипертиреозе (повышенной активности щитовидной железы) увеличена. В крови андрогены находятся как в свободном, так и в связанном с белками виде. Самая высокая концентрация тестостерона в крови здоровых женщин появляется в предовуляторной фазе, а самая низкая — в ранней фолликулярной и лютеиновой фазах. В менопаузе содержание андрогенов в крови меньше, чем у молодых женщин в ранней фолликулярной фазе цикла.

Наиболее важным гестагеном является прогестерон, секретируемый желтым телом, а также плацентой и надпочечниками. Свойствами гестагенов обладает и другой гормон — 17- α -оксипрогестерон. Прогестерон является одним из регуляторов менструального цикла, беременности, а также является индуктором созревания ооцитов. В период беременности прогестерон стимулирует рост молочных желез [1, 12, 15, 18].

Кортикостероиды по своему биологическому действию подразделяются на минералокортикоиды и глюкокортикоиды. Наиболее активные глюкокортикоиды — кортизол и кортикостерон. Эти гормоны повышают устойчивость организма к различным раздражителям, обладают противовоспалительным и десенсибилизирующим свойством [11].

Синтез трийодтиронина и тироксина в организме протекает в основном в фолликулах щитовидной железы. Они оказывают выраженное прямое действие на синтез белка и рост клеток в печени, мышцах, костном мозге. Влияют также на развитие генов [1, 19].

Инсулин, гормон островкового аппарата поджелудочной железы, обладает широким спектром действия на обмен веществ, вместе с пролактином действует на ткань молочной железы, стимулирует образование жира. Упомянутые выше гормоны в той или иной степени могут участвовать в развитии рака молочной железы, так как нарушение гормонального равновесия в организме женщины способствует размножению клеток молочной железы и повышает вероятность их мутаций. Образование белка в клетках молочной железы в нормальных условиях находится под комбинированным влиянием гормонов, как пептидных (инсулин, пролактин, СТГ), так и стероидных (эстрогены, прогестерон, глюкокортикостероиды).

Синтез белка в клетках злокачественных опухолей и рост самих опухолей также зависят от сочетанного воздействия гормонов. Так, рост опухолей стимулируют эстрогены, пролактин, инсулин, а угнетает прогестерон. Однако при злокачественном превращении клеток молочной железы нарушается способность гормонов влиять на их рост. Важную роль в росте опухолей молочной железы играют гормональные рецепторы — особые вещества, способствующие связыванию гормонов с клеткой. От наличия или отсутствия, концентрации и активности рецепторов будут зависеть возможность, степень и особенности реакций клеток на данный гормон.

Синтез и концентрация рецепторов в клетках регулируется гормонами. В молочной железе, например, в начальный период лактации концентрация рецепторов эстрогенов низкая, затем она начинает повышаться, а после прекращения лактации достигает исходных величин. Концентрация рецепторов прогестерона в клетках регулируется как прогестероном, так и эстрадиолом.

Гонадотропные (половые) гормоны гипофиза влияют на функцию молочной железы путем изменения синтеза и секреции стероидных гормонов.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что на развитие опухолей молочной железы могут влиять различные гормоны. Рост опухолей молочной железы зависит от взаимодействия пролактина, ФСГ, ЛГ, эстрогенов, андрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов, гормонов щитовидной железы и инсулина. В связи с этим огромное значение в лечении имеет гормональная терапия [5-8, 20].

При изучении гормонального статуса выявлено, что концентрация эстрадиола возрастает параллельно увеличению степени дисплазии, в противовес этому уровень прогестерона, основного антагониста эстрогенов, угнетающего пролиферативно-диспластические процессы, неуклонно снижается по мере увеличения степени дисплазии эпителия, при непролиферативном фиброаденоматозе его уровень в 2 раза выше, чем у больных раком молочной железы [2-6, 10].

Аналогичная картина изменений выявлена и при исследовании уровня кортизола — некоторое нарастание при увеличении степени дисплазии, но при развитии рака показатели приближаются к значениям контрольной группы.

Заключение

Исследования показали единство генеза патологических изменений органов-мишеней при гиперпластических процессах. При этом все механизмы, регулирующие формирование патологии яичников и щитовидной железы, реализуют свое действие и в молочных железах.

Исходя из этого, стратегической ошибкой следует считать изолированное рассмотрение патологии молочных желез, яичников и щитовидной железы. Необходима разработка единой концепции терапевтической тактики во взаимосвязи лечебного воздействия при выявлении патологических процессов в одном из вышеназванных органов.

Но ни в коем случае лечение комбинированного характера не должен назначать только один из врачей — онколог-маммолог, гинеколог или эндокринолог. Комбинация лечебного воздействия на патологический процесс должна состоять из рекомендаций как врача-гинеколога, так и врача-онколога-маммолога и эндокринолога.

Литература

- [1] Дильман, В.М. Эндокринологическая онкология / В.М. Дильман. — Л., 1983. — 389 с.
- [2] Добренский, М.Н. Факторы риска гиперпластических процессов репродуктивной системы женщин / М.Н. Добренский, В.Д. Ницога. — Рига, 1985. — С. 102-103.
- [3] Билинский, Б.Т. Рак молочной железы. Справочник по онкологии / Б.Т. Билинский, Я.В. Шпарык. — Київ: Здоров'я, 2000. — С. 351-366.
- [4] Дымарский, Л.Ю. Рак молочной железы / Л.Ю. Дымарский. — М., 1980.
- [5] Летьгин, В.П. Современные подходы к лечению рака молочной железы / В.П. Летьгин // Маммология. — 1998. — № 1. — С. 34-37.
- [6] Летьгин, В.П. Лечение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы / В.П. Летьгин, И.В. Высоцкая, А.А. Легков. — М.: Рондо, 1997. — 288 с.
- [7] Моисеенко, В.М. Современное лекарственное лечение местнораспространенного и метастатического рака молочной железы / В.М. Моисеенко, В.Ф. Семиглазов, С.А. Тюляндин. — СПб.: Грифон, 1997. — 254 с.
- [8] Рыбин, Е.П. Особенности метаболических нарушений у больных новообразованиями, формирующими синдром "гормон-ассоциированных раков" / Е.П. Рыбин, Л.М. Берштейн // Вопр. онкологии. — 1996. — № 2. — С. 137-41.
- [9] Семиглазов, В.Ф. Эффективность адъювантного лечения больных раком молочной железы ранних стадий / В.Ф. Семиглазов // Вопросы онкологии. — 1998. — № 2. — С. 137-141.

- [10] Семиглазов, В.Ф. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика) / В.Ф. Семиглазов, К.Ш. Нургазиев. — Алма-Ата, 2001. — 344 с.
- [11] The role of glucocorticoids in the regulation of thyrotropin / A. Brabant [et al.] // *Acta. Endocrinol.* — 1989. — Vol. 121. — P. 95-100.
- [12] Biologic effects of transdermal estradiol / Chetkowski R.J. [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1986. — Vol. 314. — P. 1615-1620.
- [13] Акунц, А.П. Современные аспекты регуляции репродуктивной функции / А.П. Акунц, М.Х. Айрапетян. — М., 1994.
- [14] Miller, W.R. *Endocrine Therapy in Breast Cancer* / W.R. Miller, J.N. Ingle. — 2002. — P. 323.
- [15] Клиническая эндокринология / под. ред. Н.Т. Старковой. — М.: Медицина; 1991. — 512 с.
- [16] Diczfalussy, E. Circulating steroids and menstrual cycle / E. Diczfalussy. In: Vokaer R. De Maubeuge M. (Eds.). *Sexual Endocrinology*. — New York: Masson Publishing, 1978.
- [17] SRX, a novel steroid and xenobiotic sensing nuclear receptor / B. Blumberg [et al.] // *Genes and Development*. — 1998. — Vol. 12. — P. 3195-3205.
- [18] Williams, R.H. (Ed.). *Textbook of Endocrinology* / R.H. Williams. — 5 th ed. Philadelphia, W.B. Saunders, 1974.
- [19] Wenzel, K.W. Pharmacological interference with in vitro tests of thyroid function / K.W. Wenzel // *Metabolism*. — 1981. — Vol. 30. — P. 717-732.
- [20] Розен, Б.В. Практическая эндокринология / Б.В. Розен — М., 1980.

Поступила в редакцию 8.06.2006;
в окончательном варианте — 8.06.2006.

PHYSIOLOGICAL ASPECTS OF HORMONES EFFECT ON PROCESSES IN MAMMARY GLANDS³

© 2006 T.V. Malykhina⁴

In the paper the basic biological processes in mammary gland going under various hormones exposure are considered. The role of different kind of hormones in forming polyferative processes at mammary gland tissue is shown. The necessity of close interaction between oncologists, gynecologists and endocrinologists is discussed.

Paper received 8.06.2006.

Paper accepted 8.06.2006.

³ Communicated by Dr. Sci. (Med.) Prof. I.G. Kretova.

⁴ Malykhina Tatiana Viktorovna, Center of Family Planning and Reproduction, Samara, 443099, Russia.