

[Перейти в содержание Вестника РНЦРР МЗ РФ N12.](#)

Текущий раздел: **Маммология**

Роль метаболического синдрома в патогенезе рака молочной железы и возможности его коррекции.

Ашрафян Л.А., Овчинникова О.А., Антонова И.Б., Ивашина С.В., Мягкова А.А., Люстик А.В.

ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздравсоцразвития РФ, г.Москва.

Адрес документа для ссылки: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v12/papers/lustik_v12.htm

Статья опубликована 29 июня 2012 года.

Контактная информация:

Рабочий адрес: 117997, Москва, ГСП-7, ул. Профсоюзная, д. 86, ФГБУ «РНЦРР»

Ашрафян Лев Андреевич – член–корреспондент РАМН, профессор, руководитель отдела онкогинекологии . тел. +7(499)1206077

Овчинникова Ольга Александровна – заочный аспирант. тел. +7(926)2049606, e-mail: saintgera25@mail.ru

Антонова Ирина Борисовна – д.м.н., ведущий научный сотрудник. тел. +7(499)1206077

Ивашина Светлана Вячеславовна – к.м.н, старший научный сотрудник. тел. +7(499)1206077

Мягкова Алина Альбертовна – к.м.н. тел. +7(499)1206077

Люстик Анна Валерьевна – младший научный сотрудник. +7(499)1206077

Контактное лицо: Овчинникова Ольга Александровна, тел. +7(926)2049606, e-mail: saintgera25@mail.ru

Резюме

Автор статьи, на основе статистических данных показывает, что в мире наблюдается устойчивый рост заболеваемости раком молочной железы, анализирует тактики лечения данного вида опухоли. На основе экспериментального исследования показана роль метаболитов эстрогенов в генезе гормонозависимых опухолей репродуктивных органов у женщин и методы их коррекции.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболический синдром, метаболизм эстрогенов.

The role of the metabolic syndrome in the pathogenesis of breast cancer and the possibility of its correction.

Ashrafyan L.A., Ovchinnikova O.A., Antonova I.B., Ivashina S.V., Myagkova A.A. Lyustik A.V.

Federal State Budget Establishment Russian Scientific Center of Roentgenoradiology (RSCRR) of Ministry of Health and Social Development of Russian Federation, Moscow

Summary

Using the statistical data the authors of the article demonstrate the steady increase in the incidence of breast cancer in the world. They analyze the tactics of treatment of that type of tumor. On the ground of the experimental study the authors show the role of estrogen metabolites in the pathogenesis of hormone-dependent tumors of the reproductive organs in women and the methods of their correction.

Key words: *breast cancer, metabolic syndrome, estrogen metabolism.*

Оглавление:

Введение

Цель исследования

Материал и методы

Результаты

Выводы

Список литературы

Введение

Рак молочной железы - наиболее распространенный вид опухолей среди женского населения Европы, Америки и некоторых стран Азии [1,2,7,8]. В течение последних 20 лет в мире, а также в России наметилась устойчивая тенденция к росту заболеваемости этим видом рака, особенно в городах и мегаполисах [6,7,8,12]. С 1985 года он занимает первое место среди онкологических заболеваний у женщин, составляя 31,2% [1,2,5,7].

Известно, что развитие опухоли связано с нарушением роста и дифференцировки клеток и злокачественным их перерождением. Во многих случаях такие нарушения обусловлены мутациями или резким повышением активности клеточных онкогенов - нормальных генов, которые участвуют в регуляции клеточного цикла, передаче сигналов и в других процессах жизнедеятельности клеток.

Кумулятивный риск развития рака молочной железы у женщины возрастает с возрастом - как на фоне высокого уровня эстрогенов до менопаузы, так и на фоне эстрогенной недостаточности после менопаузы, т.е. рак молочной железы зависит не только от уровня эстрогенов, он является мультифакториальным заболеванием.

Несмотря на значительные достижения молекулярной биологии и генетики последнего десятилетия в диагностике, лечении и профилактике рака молочной железы, тема остается актуальной. Железистый компонент молочной железы является гормонозависимой мишенью по отношению к яичниковым гормонам, особенно эстрогенам и его метаболитам.

Несколькими группами исследователей была установлена значимость усиленного 16 α -гидроксилирования эстрона, который стимулирует рост клеток и является агонистом эстрогена и 2 – гидроксилирования эстрона, который не влияет на пролиферацию клеток. [3,4,8,10]. Это позволило выявить связь между уровнем 16 α -гидроксиэстрона и развитием опухолей в эстроген-зависимых тканях. Значение постоянного и длительного пролиферативного импульса является важной составляющей канцерогенеза. В этом разделе проблемы патогенеза рака молочной железы метаболиты играют важную роль. В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстроген – зависимых тканях. Отношение 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) к 16 α -гидроксиэстрону (16 α -OHE1) является прогностическим признаком при определении риска и прогноза развития эстроген – зависимых опухолей [10,11,14]. К сожалению, в отечественной литературе уделяется мало внимания роли метаболитов эстрогенов в генезе гормонозависимых опухолей репродуктивных органов у женщин. Более того, практически отсутствуют исследования, касающиеся попыток их коррекции. Вместе с тем, современная фармакологическая индустрия выделила ряд соединений, активно участвующих в регуляции эстрогенных метаболитов. Одним из таких препаратов, корректирующий соотношение 2 -OHE1 к 16 α -OHE1 является индинол - фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных и обладающий противоопухолевой активностью. В биохимических исследованиях установлено, что Индинол препятствует образованию 16 α -гидроксистерона, блокирует проведение сигналов в опухолевые клетки, которые побуждают ее к активному делению, и обладает свойством индуцировать в опухолевых клетках процессы апоптоза [9,10,12,15]. В августе 2010 года компанией ЗАО «МираксБиоФарма» было получено регистрационное удостоверение лекарственного средства № ЛСР 008336/10 на субстанцию Индинола, индолкарбинол.

Для нас было важным на основе современных методологий, на собранном нами клиническом материале обозначить роль метаболического синдрома и убедиться в реальной значимости влияния Индинола на уровень экспрессии метаболитов эстрогенов, что позволит существенно расширить представление о подходах к предупреждению и лечению опухолей молочной железы.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Цель исследования

Изучить роль метаболического синдрома у больных раком молочной железы, оценить изменение экспрессии метаболитов эстрогенов (16 α -ОН и 2-ОН) и возможности их коррекции.

Методы статистической обработки данных

Статистическая обработка фактического материала проводилась с использованием программы “STATISTICA 6.0”. При этом использовались следующие показатели: среднее значение (М) и среднее квадратичное отклонение (δ). Оценку достоверности между количественными показателями выполняли с помощью критерия t Стьюдента после проверки на нормальность распределения и равенство генеральных дисперсий. Для сравнения качественных параметров применяли точный критерий Фишера или χ^2 . Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Материалы и методы

В основу работы легли результаты наблюдений за 86 больными РМЖ I–III стадий (основная группа) и 50 пациентками с фиброзно-кистозной мастопатией (контрольная группа), находящихся на лечении в ФГУ РНЦРР в период с 2006 по 2009 г. Средний возраст больных в основной группе составил $47,3 \pm 4,1$ года, в контрольной группе этот показатель был равен $49,6 \pm 2,5$ года. Распределение по стадиям пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы было следующим: I стадия РМЖ диагностирована у 31 (36,04%), II – у 40 (46,5%), III – у 15 (17,4%) больных. В план лечения входили различные варианты хирургических вмешательств: секторальная резекция молочной железы; радикальная резекция молочной железы с регионарной лимфаденэктомией (ЛАЭ); радикальная резекция молочной железы с регионарной ЛАЭ и одномоментной пластикой торакодорзальным лоскутом и фрагментом большой грудной мышцы; мастэктомия по Маддену; подкожная мастэктомия (одно- или двусторонняя) с одномоментным аломаммопротезированием. Гистологическое и иммуногистохимическое

исследования биопсийного и операционного материалов проводили в отделении патоморфологии ФГУ РНЦРР.

Для количественного определения соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-гидроксистерон/16 α -гидроксистерон) в настоящей работе был использован иммуноферментный набор ESTRAMET 2/16 ELISA.

Использовалась утренняя моча 40 мг с добавлением 50 мг аскорбиновой кислоты (лучше всего для хранения образца), затем образец мочи подписывался и помещался в морозильную камеру при -20°C и ниже. Образцы в таком состоянии могут храниться в замороженном состоянии несколько месяцев без потери метаболитов. Принцип методики: Тест ESTRAMET 2/16 α ELISA основан на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа (Рис.1).

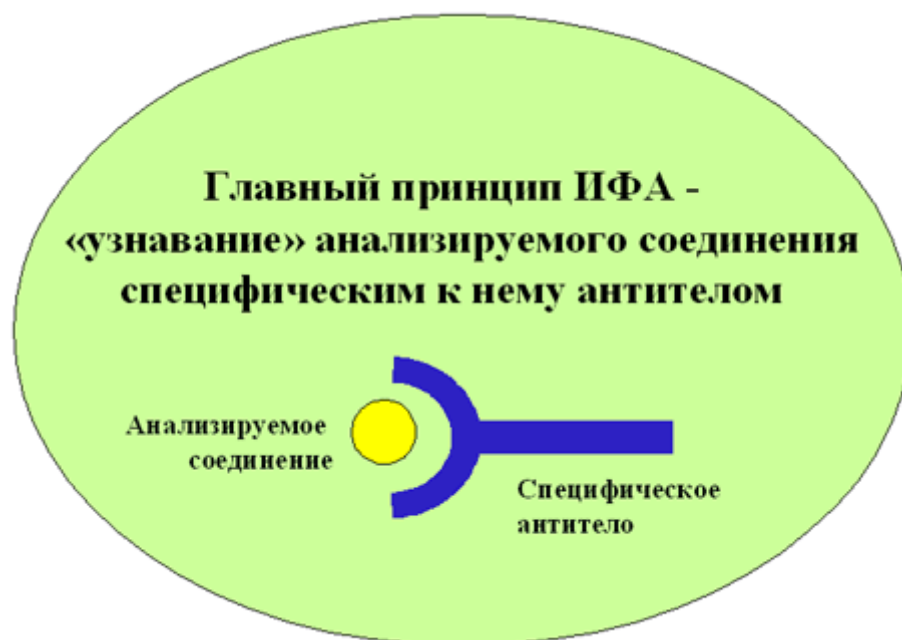


Рис.1. Метод твердофазного иммуноферментного анализа.

С помощью набора ESTRAMET 2/16 определялась индивидуальная концентрация 2ОНЕ1 и 16 α ОНЕ1 в моче. Метод основан на использовании антител, связанных с твердой фазой (лунки микропланшета) и антигенов (метаболитов эстрогена), конъюгированных с ферментом. Во время инкубации связывание конъюгированного с ферментом антигена с иммобилизованными в лунках микропланшета антителами ингибируется добавленными в лунки свободным антигеном, присутствующим в стандартных образцах. Так как число сайтов связанных с антителами, иммобилизованными в лунке, ограничено, то активность фермента, связавшегося с твердой фазой (в лунке) снижается в присутствии свободного

антигена. После промывки лунок добавляется субстрат, в результате его взаимодействия с ферментом появляется цветное окрашивание (Рис 2).

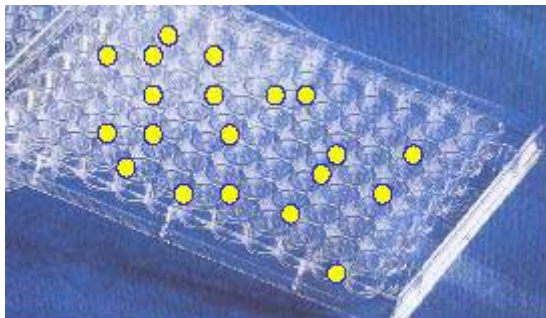


Рис.2. Цветное окрашивание лунок при взаимодействии субстрата с ферментом.

Интенсивность окрашивания обратно пропорциональна концентрации свободного антигена. Моноклональные антитела к метаболитам эстрогена иммобилизованы непосредственно в лунках микропланшета. Метаболиты эстрогена конъюгированы со щелочной фосфатазой.

2ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 в моче обнаруживаются в форме 3-глюкуронида и 3- или 3,16 α – глюкуронидов, соответственно. Для глюкуронидов требуется удаление сахаров перед тестированием для распознавания моноклональными антителами. Для высвобождения эстрогенов от глюкуроновой кислоты и от сульфата используют смесь β -глюкуронидазы и арилсульфатазы, выделенных из улитки *Helix pomatia*. В ходе анализа при подготовке образцов, аликвоту мочи разводят в соотношении 1:20 буфером, содержащим ферменты, и инкубируют до полного расщепления. Затем смесь ферментов нейтрализуется, и полученный раствор используется непосредственно для анализа.

Значения уровня метаболитов эстрогенов в моче у «здоровых» женщин [64,95,108,120]:

16 α -ОН 0,6-10 нг/мл;

2-ОН 1-20 нг/мл

2-ОН/16 α -ОН (в популяции «здоровых» женщин) – 0,6-6;

Среднее значение соотношения 2-ОН/16 α -ОН для здоровых женщин - 2.

[Перейти в оглавление статьи >>>>](#)

Результаты

В нашей работе мы оценили индекс массы тела больных раком молочной железы в сравнении с контрольной группой. Как видно из таблицы в группе больных раком

молочной железы всего у 14 пациенток (16,3%) нормальный индекс массы тела, у 44 больных (51,2%) он повышенный, и у 28 (32,5%) индекс массы тела превышает 30 кг/м². При этом в контрольной группе повышенный индекс массы отмечен лишь у 10 женщин, что составило 20,0%, и только в 24,0% наблюдений индекс массы тела превышал 30 кг/м². Из 50 женщин контрольной группы у 28 (56,0%) индекс массы тела был в пределах нормы.

Таблица 1. Индекс массы тела у больных раком молочной железы и контрольной группы (абс/%).

	Индекс массы тела кг/м ²		
	нормальный ИМТ 18,50-24,99	повышенный ИМТ 25,00-29,99	ожирение (ИМТ>30,00)
Рак молочной железы n=86	14 16,3%	44 51,2%	28 32,5%
Контрольная группа n=50	28 56,0%	10 20,0%	12 24,0%
<i>P</i>	0,00027	0,00875	0,00427

ИМТ – индекс массы тела.

n – количество больных.

P – достигнутый уровень значимости.

Таким образом, ожирение, являясь патогенетическим субстратом продукции эстрогена в постменопаузе, становится как бы маркером гиперэстрогении. Кроме того, жировая ткань является источником ряда значимых с онкологической точки зрения цитокинов: фактора некроза опухолей-α (ФНО-α) и интерлейкина-6. Многие исследователи рассматривают ФНО-α как медиатор инсулинорезистентности. Количество интерлейкина-6, продукция которого сосредоточена в абдоминальной жировой ткани, значительно увеличивается с развитием ожирения.

Следующим этапом наших исследований стало изучение уровня продукции 2 – гидроксистерона, 16α-гидроксистерона и их соотношений.

Таблица 3. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОН/16α-ОН

Группы пациенток	Ср.уров.метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-ОН/16 α -ОН
	2-ОН	16 α -ОН	
РМЖ n=60	7,80 $\pm$ 3,8	18,63 $\pm$ 5,1	0,42 $\pm$ 0,28*
Контр.группа n=30	25,08 $\pm$ 9,4	12,00 $\pm$ 2,8	2,09 $\pm$ 0,52*

Примечание. * - статистически достоверные отличия между группами, $p < 0,01$

2-ОН – 2-гидроксиэстрон

16 α -ОН – 16 α -гидроксиэстрон

РМЖ – рак молочной железы

n – количество больных

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе больных раком молочной железы метаболизм эстрогена через систему цитохромов Р450 чаще ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16 α -ОН.

Следующим этапом мы провели анализ соотношения метаболитов 2-ОН/16 α -ОН в зависимости от индекса массы тела (рис. 3)

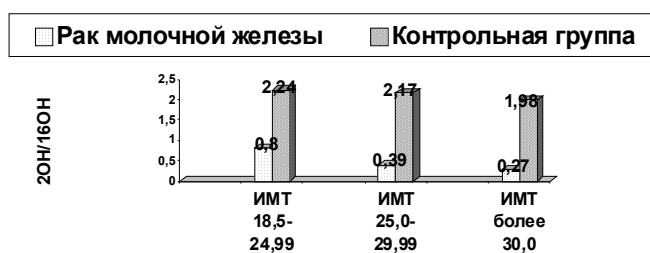


Рис.3. Средний коэффициент соотношения метаболитов (2-ОН/16 α -ОН) у больных раком молочной железы и в контрольной группе в зависимости от индекса массы тела (кг/м²) в группе контроля.

Обращает на себя внимание то, что в группе больных с низким индексом массы тела (отсутствие клинически выраженных проявлений метаболического синдрома) отмечен низкий (0,8) коэффициент соотношения метаболитов. Иными словами, при раке

молочной железы участие «агрессивных» метаболитов в формировании баланса гормонов представляется более значительным у пациенток без ожирения. Отчетливо прослеживается и следующая тенденция: по мере нарастания индекса массы тела снижается соотношение метаболитов, о чем свидетельствует более высокий уровень экспрессии 16 α -ОН. В то же время, в группе контроля соотношение этих двух метаболитов при различных ИМТ подвержено меньшим колебаниям. Однако следует особо отметить, что при индексе массы тела >30 в группе контроля зафиксировано падение коэффициента ниже 2. О чем это свидетельствует? Без преувеличения можно констатировать, что любое увеличение индекса массы тела свидетельствует о формировании целого комплекса метаболических нарушений, а повышенная экспрессия 16 α ОН – один из факторов. Иными словами, низкий коэффициент соотношения метаболитов при высоком индексе массы тела может служить признаком высокого риска развития в будущем опухолей репродуктивных органов.

Особое значение в рамках настоящего исследования имеет анализ данных об уровнях метаболитов при различных вариантах рака молочной железы (гормонозависимый и гормоннезависимый варианты). В нашем исследовании у 42 больных имелся гормонозависимый и у 44 – гормоннезависимый рак молочной железы. Следует заранее оговорить, что определение варианта рака молочной железы выполнялось с помощью иммуногистохимического исследования.

Таблица 4. Средний уровень и соотношение метаболитов эстрогенов 2-ОН/16 α -ОН в зависимости от варианта рака молочной железы

Вариант рака молочной железы	Средний уровень метаболитов (нг/мл)		Соотношение метаболитов 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1
	2-ОНЕ1	16 α -ОНЕ1	
Гормоннезависимый n=44	7,61 $\pm$ 2,8	19,02 $\pm$ 4,1	0,40*
Гормонозависимый n=42	7,99 $\pm$ 3,3	18,23 $\pm$ 4,64	0,44*
Всего n=86	7,80 $\pm$ 3,8	18,63 $\pm$ 5,1	0,42*

Примечание. *- статистически достоверные отличия между группами, p<0,001

2-ОН – 2-гидроксиэстрон

16 α -ОН – 16 α -гидроксиэстрон

РМЖ – рак молочной железы

n – количество больных

Полученные данные иллюстрируют некую закономерность: при низком уровне рецепторов (гормоннезависимый вариант) мы имеем более высокие значения $16\alpha\text{-ОН}$ - 19,02 (а значит и низкое соотношение $2\text{-ОН}/16\alpha\text{-ОН} = 0,40$), в то время как при высоком рецепторном статусе (гормонозависимый вариант) соотношение метаболитов несколько выше 0,44.

Закономерен вопрос, можно ли каким-то образом повысить в организме уровень 2-ОН ($2\text{-гидроксиэстро́на}$) и тем самым блокировать один из ключевых путей патологической пролиферации в гормонозависимых тканях? В большом количестве проведенных за рубежом экспериментальных и клинических исследований [3,15] было показано, что активно действующий компонент индинола – индол-3-карбинол, а также его физиологический метаболит - $3,3'\text{-дииндолилметан}$ (DIM) обладают выраженным антиэстрогенным эффектом. Они стимулируют образование в гормонозависимых тканях антипролиферативного $2\text{-гидроксиэстро́на}$ и улучшают таким образом соотношение $2\text{-ОНЕ1}/16\alpha\text{-ОНЕ1}$ в пользу первого.

Опираясь на эти данные, мы предприняли попытку изменить уровень экспрессии эстрогенных метаболитов в сторону усиленной продукции антипролиферативного метаболита 2-ОН ($2\text{-гидроксиэстро́на}$), преследуя как бы две цели: предупреждение новых очагов рака в контралатеральной молочной железе и предупреждение рецидива заболевания и метастазирования.

С этой целью больные раком молочной железы в течение 6 месяцев получали индинол в интервале 3 и 6 месяцев по схеме 2 капсулы, 2 раза в день (400 мг/сут), без перерыва. У них определялся уровень $2\text{-гидроксиэстро́на}$ и $16\alpha\text{-гидроксиэстро́на}$ в моче через 3 месяца и затем через 6 месяцев. Назначался препарат Индинол параллельно с началом общепринятого стандартного лечения рака молочной железы, и продолжался прием препарата на фоне проводимого лечения (хирургическое, химиотерапевтическое, лучевое, гормональное), рис 4.

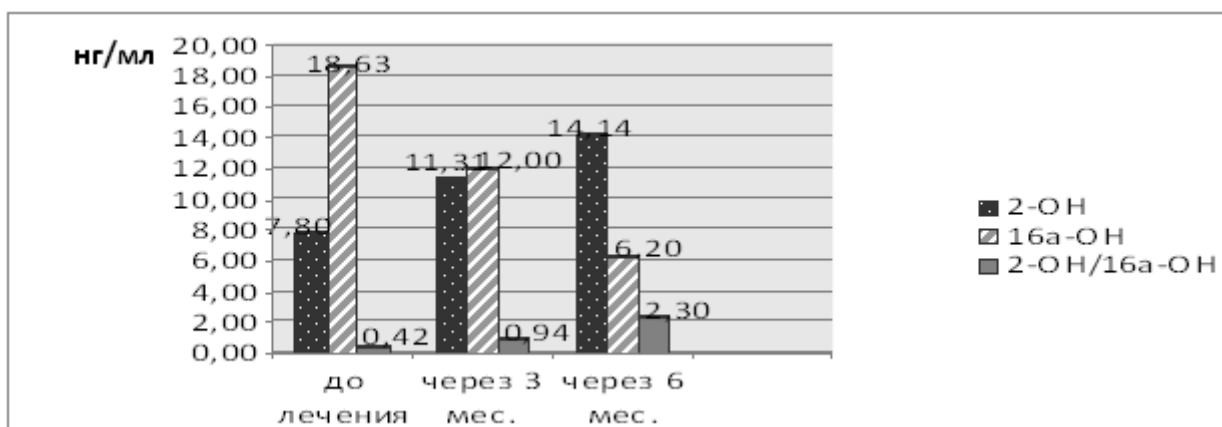


Рис.4 Результаты сравнительного исследования.

Результаты исследования свидетельствуют, что заметное улучшение в метаболизме эстрогенов проявляется уже после 3-х месяцев приема: существенно снизился уровень 16a-OH и возрос уровень экспрессии 2-OH. Соответственно коэффициент соотношения метаболитов увеличился более чем в 2 раза. Последующие еще 3 мес. приема привели к полному восстановлению нормального взаимоотношения метаболитов. Коэффициент 2-OH/16a-OH достиг 2,31. При этом экспрессия 16a-OH снизилась в 3 раза в сравнении с данными до начала лечения. Иными словами, для достижения полного «метаболического» эффекта необходим длительный, не менее полугода, прием препарата. Этот факт вполне вписывается в механизм фармакокинетики таргетных препаратов, эффект действия которых сопряжен с формированием нормальных физиологических процессов.

Как же следует интерпретировать полученные данные? Первое и самое главное, при всех вариантах рака молочной железы проявляется эффект корректирующего действия индинола. Следующий момент, который необходимо иметь в виду: оптимальный эффект проявляется в течение достаточно длительного приема и составляет не менее 6 мес. Безусловно, полноценная клиническая оценка может быть представлена при гораздо более длительном (3-5 лет) наблюдении, однако предварительные результаты в оценке экспрессии эстрогенных метаболитов формируют благоприятную перспективу реализации патогенетической терапии этого заболевания.

Каким же образом можно сегодня рассмотреть вероятный этиопатогенез рака молочной железы? Прежде, чем высказать нашу точку зрения, обозначим наиболее важные моменты:

- при раке молочной железы имеется высокий уровень продукции агрессивного метаболита 16a-OH и низкая экспрессия 2-OH;

- независимо от варианта рака молочной железы во всех образцах имеется экспрессия мРНК эстрогеновых рецепторов;
- при всех вариантах рака молочной железы проявляется эффект корректирующего действия индинола.

Таким образом, на модели рака молочной железы четко обозначилось превалирование эндокринологического аспекта в патогенезе. Ее смысл заключается в том, что при любом варианте рака присутствует гормональный компонент. Причем, эстрогеновый рецептор способен взаимодействовать с любым лигандом, у которого “молекулярный диапазон” близок к эстрогенам. Очевидно, что молекулярная формула 16а-гидроксиэстрогена, в этом смысле, наиболее близка. Комплекс рецептор+16а-ОН является весьма прочным и формирует весьма длительный пролиферативный импульс. Причем, как показывает наше исследование, при всех вариантах рака молочной железы имеется высокая экспрессия 16а-ОН при постоянном наличии эстрогеновых рецепторов. Можно предположить, что промоторный вариант гормонального канцерогенеза является доминирующим. Вероятно, имеется какое-то критическое пороговое значение в уровне эстрогеновых рецепторов, значимое для необратимого процесса канцерогенеза, что свидетельствует о целесообразности антиэстрогенной и, в большей степени, антиметаболической терапии при всех вариантах рака молочной железы.

Конечно, полноценная клиническая оценка желательна при гораздо более длительном (3-5 лет) наблюдении, однако предварительные результаты нашего исследования в оценке экспрессии эстрогенных метаболитов формируют еще один аспект в патофизиологии рака молочной железы и могут послужить основой в реализации патогенетической профилактики этого заболевания, а также в предупреждении рецидивов и метастазов злокачественного процесса.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Выводы

1. У больных раком молочной железы отмечена высокая экспрессия 16а-ОН и низкие показатели 2-ОН (коэффициент соотношения 0,42) в сравнении с контрольной группой (2,09), что является важной составляющей метаболического синдрома.
2. Низкий коэффициент соотношения метаболитов характерен как для гормонозависимого (0,44), так и для гормононезависимого (0,4) вариантов заболевания.

3. При раке молочной железы, вне зависимости от индекса массы тела, отмечен низкий уровень коэффициента соотношения метаболитов, что позволяет отнести этот показатель к прогностическому критерию при определении риска развития рака молочной железы.
4. Для рака молочной железы характерен высокий уровень сопутствующих эндокринно-обменных нарушений при высоком индексе массы тела, что отражает клиническое проявление метаболического синдрома. Увеличение индекса массы тела коррелирует с коэффициентом соотношения метаболитов для группы контроля: при низком ИМТ ($< 25 \text{ кг/м}^2$) коэффициент соответствует 2,24, при ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$ он снижается до 1,99.
5. При всех вариантах рака молочной железы проявляется эффект корректирующего действия Индинола, наиболее выраженный по истечении 6 месяцев приема.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2008г. – М.: 2010. 48-72 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А.Герцена Росмедтехнологий». 2010. 132-133 с.
3. Рожкова Н.И. Современная система и методы обследования молочных желез. Клиническая маммология, Выпуск 1, Тематический сборник. – М.: 2005. 66-97 с.
4. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ. - М.: РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 2001. 21-40 с.
5. Моисеенко В.М. «Естественная история» роста рака молочной железы. - М.: Практическая онкология. 2002. №3(1). 6–14 с.
6. Любченко Л.Н. Генодиагностика наследственной предрасположенности к раку молочной железы и разработка системы индивидуального прогнозирования развития, течения и профилактики заболевания. Автореф. дис. ... канд. мед. наук./ М.: 2002. 3-6 с.
7. Карпухин А.В., Поспехова Н.И., Любченко Л.Н. и др. Частоты олигонуклеотидных полиморфизмов и мутаций в гене BRCA1 при наследственно обусловленном раке молочной железы и/или яичников. М.: ДАН. 2002. 383-387 с.

8. *Seal S., Barfoot R., Jayatilake H. et al.* Evaluation of Fanconi Anemia in familial breast cancer. BCLC Familial cancer 2003. №2 P. 212–215.
9. *Szabo C., Neuhausen S., Devilee P. et al.* BRCA1 founder mutations: population genetics and genome evolution. BCLC Familial Cancer 2003. №2 P. 177–185.
11. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И.* Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М.: 2007. 103–130 с.
12. *Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л.* Патогенетическая профилактика рака репродуктивных органов. М.: 2009. 123–132 с.
13. *Боженко В.К.* Молекулярные маркеры рака молочной железы.//Клиническая маммология. 2005. 51–57 с.
14. *Wormke M, Castro-Rivera E, Chen I, Safe S.* Estrogen and aryl hydrocarbon receptor expression and crosstalk in human Ishikawa endometrial cancer cells. J Steroid Biochem Mol Biol. 2000. V. 72. N 5. P. 197-207.
15. *Auborn KJ, Fan S, Rosen EM, et al.* Indole-3-carbinol is a negative regulator of estrogen. J Nutr 2003. 133(7 Suppl). 2470S-75S.

[Перейти в оглавление статьи >>>](#)

ISSN 1999-7264

[© Вестник РНЦРР Минздрава России](#)

[© Российский научный центр рентгенорадиологии Минздрава России](#)