

ЛИТЕРАТУРА

1. Семенов, Д. Ю. Факторы риска развития желчнокаменной болезни у женщин репродуктивного возраста / Д. Ю. Семенов, Е. Н. Смолина, А. Н. Айламазян // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – Т. 20, № 3. – С. 41–44.
2. Многофакторная клиничко-генетическая модель развития желчнокаменной болезни / А. А. Сагдатова, Р. Х. Зулкарнеев, Э. К. Хуснутдинова [и др.] // Практическая медицина. – 2017. – № 6(107). – С. 108–112.
3. Вахрушев, Я. М. Возможности использования кристаллооптических свойств желчи в ранней диагностике желчнокаменной болезни / Я. М. Вахрушев, Н. А. Хохлачева // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2011. – № 4. – С. 26–30.
4. Ильченко, А. А. Клиническое значение аномалий формы желчного пузыря у пациентов с билиарной патологией / А. А. Ильченко, Ю. Н. Орлова, Е. В. Быстровская // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2021. – № 6(190). – С. 72–77.
5. Билиарный сладж как стадия желчнокаменной болезни: успехи и сложности лечения / О. Н. Минушкин, Т. Б. Топчий, Е. Г. Бурдина [и др.] // Медицинский совет. – 2020. – № 21. – С. 110–116.

ВЛИЯНИЕ ЭНДОГЕННОГО ЭСТРОГЕНА НА РИСК ПАТОГЕНЕЗА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЖЕНЩИНЫ В ПРЕ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Борисова М. А.

*Гомельский государственный медицинский университет
Гомель, Республика Беларусь*

Актуальность. Многочисленные экспериментальные и стационарные исследования совершенно ясно указывают на большую причастность эстрогенов оказывать влияние на развитие рака молочной железы (РМЖ). Эстрогены, протоонкогены и факторы роста оказывают огромное влияние не только на пролиферацию клеток молочной железы (МЖ), но и в дальнейшем на этиологию РМЖ. Повышение уровня эндогенных эстрогенов у женщин в постменопаузе напрямую влияет на повышение риска развития РМЖ. Кроме того, огромное влияние на развитие РМЖ оказывают также и другие гормоны – прогестерон, пролактин и тестостерон [1, с. 246].

Цель. В этом систематическом обзоре и мета-анализе рассматривается различные доказательства гипотезы влияния эндогенных эстрогенов и других гормонов на риски развития РМЖ; рассматривается влияние разнообразных факторов на риск развития РМЖ; последние научные данные об эстрогенах и механизмы их влияния на организм женщины в пре- и постменопаузе.

Методы исследования. Систематический поиск, отбор исследований и оценка качества исследований; количественный синтез данных.

Результаты и их обсуждение.

1. Влияние различных факторов на риски возникновения РМЖ.

Эстрогены (нем. *Östrogene*) – общее название подкласса стероидных половых гормонов, синтезируемых в основном фолликулами яичников и корой надпочечников у женщин.

Различные эпидемиологические исследования установили тесную связь между риском развития РМЖ и такими факторами, как задержка менархе и наступление менопаузы, отсутствие беременностей, поздний возраст при первых родах и отсутствие грудного вскармливания. Высокие уровни эстрогенов и прогестерона во время беременности стимулируют рост эпителиальной ткани МЖ, что негативно сказывается на развитии РМЖ. Хотя в дальнейшем все же способствует их снижению [1, с. 249].

Эти данные особенно актуальны для женщин при поздней беременности, так как у них в тканях МЖ возможно накопление злокачественных трансформаций тканей, что окажет негативное влияние во время деления клеток МЖ. Поэтому влияние возраста женщины при первой беременности оказывает решающее действие на риски возникновения РМЖ [2, с. 167].

2. Питание и образ жизни, как факторы, связанные с РМЖ.

ВОЗ отмечает, что употребление алкоголя и ожирение являются важными факторами развития РМЖ. Чрезмерное употребление алкоголя по многочисленным исследованиям влияет на концентрацию циркулирующих гормонов, что негативно сказывается на рисках возникновения РМЖ. Также риск развития РМЖ тесно связан с ИМТ (у женщин с повышенными ИМТ в постменопаузе, риск развития РМЖ увеличивается на 20-30%). Было выяснено, что концентрация эндогенных эстрогенов прямо зависит от внегланулярной выработки эстрогена в жировой ткани. У женщин в пременопаузе увеличенный ИМТ не так влияет на риск развития РМЖ, поскольку большая часть эстрогена вырабатывается яичниками, а их уровень регулируется системой гонадотропинов [3, с. 2420].

3. Эндогенные эстрогены и РМЖ.

Современные данные показывают о прямой связи уровня эстрогенов (циркулирующих и выделяемых) и риском развития РМЖ. В таких исследованиях уровень эстрогенов измерялся отдельно у здоровых женщин в пре- и постменопаузе и отдельно у женщин, страдающих РМЖ (так как у женщин будет различаться уровень гормонов). У женщин в пременопаузе главной формой эстрогена является эстрадиол, однако в постменопаузе основным источником эстрадиола является эстрон. Сам же эстрон вырабатывается за счет превращения андростендиона во внегланулярных тканях (например, в жировых тканях).

В 9 объединенных исследованиях было показано, что у женщин в постменопаузе в сыворотке крови увеличивается содержание связанного

эстрадиола, свободного эстрадиола и эстрона. У таких женщин риск развития РМЖ увеличивается примерно в 2 раза. В других исследованиях было доказано, что у женщин в пременопаузе риски развития РМЖ не так сильно зависят от концентраций эстрогенов [3, с. 2425].

Уровень концентрации эстрогенов связан также и со степенью связывания его с белком (SHBG). Показано, что высокие концентрации SHBG снижают уровень эстрадиола, что уменьшает его способность покидать кровоток и проникать в клетки. Белок SHBG связан и с уровнем ожирения, поэтому увеличение уровня SHBG оказывает положительное влияние на риски развития РМЖ в пременопаузе, и отрицательно влияет в постменопаузе [4, с. 19].

4. Проллиферативные эффекты эстрогена. Плотность МЖ.

Эстроген оказывает выраженное пролиферативное действие на эпителиальную ткань МЖ. Так, эндогенные эстрогены стимулируют митоз эпителиальных клеток МЖ, что увеличивает общее количество делений клеток, а это в свою очередь увеличивает риск случайных генетических ошибок.

В небольших исследованиях было показано, что метаболиты эстрогенов (катехолэстрогены, семихинон/хинон) могут действовать как слабые канцерогены в риске развития РМЖ. Они могут оказывать и прямое и непрямое воздействие на ДНК, вызывая генетические ошибки и мутации в клетке.

Также было доказано, что эстрогены могут оказывать большое влияние на риск возникновения РМЖ даже до начала заболевания. Так, повышенный уровень эстрогенов в течение жизни влияет на морфологию МЖ (влияние оказывается на концевые зачатки МЖ, в которых появляются очаги злокачественных трансформаций) [4, с. 25].

Рентгеноструктура МЖ зависит от относительного количества жировой, соединительной и эпителиальной тканей. Плотность МЖ зависит от содержания фиброзной и эпителиальной тканей. Плотность уменьшается с возрастом, со статусом постменопаузы, увеличением числа родов и снижением массы тела. Если при ММГ у женщины выявляется плотная структура ткани МЖ, то параллельно можно обнаружить и высокое содержание эстрогенов в организме пациентки. Поэтому следует сказать, что плотность МЖ прямо связана с риском развития РМЖ. В рамках Канадского национального скринингового исследования был показан высокий риск развития РМЖ у женщин с самой высокой плотностью МЖ.

5. Влияние других гормонов на риски возникновения РМЖ.

Прогестерон может увеличивать влияние эстрогенов на РМЖ. Было обнаружено, что пролиферация клеток МЖ в лютеиновую фазу менструального цикла напрямую зависит от уровня прогестерона.

Исследования по концентрации пролактина показали, что концентрация выше у нерожавших женщин. В различных проспективных исследованиях было показано, что повышенное содержание пролактина в менопаузе увеличивает риск

развития РМЖ примерно на 25%. Пролактин также стимулирует пролиферацию, выживание и активность эпителиальных клеток МЖ [3, с. 2426].

Выводы. Подводя итог, следует выделить следующие факторы риска развития РМЖ:

- генетические и экологические факторы напрямую влияют на гомеостаз эстрогенов и их метаболитов в организме человека, что повышает риски развития РМЖ;
- алкилирование клеточных молекул и образование активных радикалов способствует повреждению ДНК, это означает, что эстрогены и их метаболиты обладают крайне высокой степенью генотоксичности;
- такие клинические характеристики, как концентрация эстрогенов в сыворотке крови, плотность МЖ при маммографии и минеральная плотность костной ткани могут оказывать прямое влияние на риски развития РМЖ.
- комплексная работа по выявлению всех вышеперечисленных факторов и связанных с ними факторов семейного и репродуктивного анамнеза могут повысить общую оценку риска развития РМЖ у отдельных женщин в процессе маммогенеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чагай, Н. Б. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы / Н. Б. Чагай, А. М. Мкртумян // Проблемы эндокринологии. – 2018. – Т. 64, № 4. – С. 244–251.
2. Чагай, Н. Б. Метаболизм эстрогенов, прижизненные нарушения процессов метилирования и рак молочной железы / Н. Б. Чагай, А. М. Мкртумян // Проблемы эндокринологии. – 2019. – Т. 65, № 3. – С. 161–173.
3. Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort / L. Dartois, G. Fagherazzi, L. Baglietto [et al.] // Int J Cancer. – 2016. – Vol. 138, № 10. – P. 2415–2427.
4. Li, F. Potential role of CYP1B1 in the development and treatment of metabolic diseases / F. Li, W. Zhu, F. J. Gonzalez // Pharmacol Ther. – 2017. – Vol. 178. – P. 18–30.