

# Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы

Д.И. Бурчаков

Адрес для переписки: Денис Игоревич Бурчаков, dr.burchakov@yandex.ru

В статье отмечается, что эстрогены и катехоловые метаболиты эстрогенов в молочной железе обладают канцерогенной активностью. В цикл метаболизма эстрогенов включены специальные защитные механизмы, но при воздействии дополнительных факторов риска (агрессивной антибиотикотерапии и нарушений сна) их оказывается недостаточно. Подчеркивается необходимость проведения рациональной антибиотикотерапии во избежание развития резистентности и дисбиотических осложнений, а также коррекции нарушений сна с целью стабилизации работы иммунной и нервной систем.

**Ключевые слова:** эстрогены, рак молочной железы, антибактериальные препараты, нарушения сна

оказывается недостаточно. К этим факторам риска относятся, как стало известно из недавних исследований, нарушения сна [1] и агрессивная антибиотикотерапия [2]. Практическому врачу имеет смысл учитывать эти данные в своей работе.

## Метаболизм эстрогенов

Фундаментальные исследования показали, что эстрогены и катехоловые метаболиты эстрогенов в некоторых тканях, в том числе в молочной железе, обладают канцерогенной активностью. Она реализуется через геномные, негеномные и митохондриальные эффекты взаимодействия с рецептором, а также через влияние метаболитов на ДНК. В патогенезе рака молочной железы эти два пути дополняют друг друга. Опишем метаболизм эстрогенов по катехоловому пути. В тканях-мишенях эстрон и эстрадиол под воздействием ферментов цитохрома P450 гидроксилируются в катехолэстрогены (2-ОНЕ<sub>1</sub>, 2-ОНЕ<sub>2</sub>, 4-ОНЕ<sub>1</sub> и 4-ОНЕ<sub>2</sub>). Они в свою очередь в присутствии липидных перекисей вовлекаются в процесс образования сначала семихинонов, а потом 2,3- и 3,4-хинонов (рисунок) [4]. Эти хиноны могут связываться с ДНК. 2,3-хиноны образуют с ДНК стабильные аддукты и сохраняются в молекуле вплоть до репарации. Намного опаснее 3,4-хиноны: они образуют депурирующие аддукты и оставляют после себя беспуриновые участки, которые не восстанавливаются при репарации. Так закрепляется генотоксическое повреждение [3]. Хиноны также могут быть обратно восстановлены до семихинонов и катехолэстрогенов. Для этого они взаимодействуют

## Введение

Молочная железа очень чувствительна к эстрогенам, содержание которых в ее ткани намного превышает содержание в крови. Эстрогены стимулируют пролиферацию эпителия молочной железы, воздействуя на рецепторы и в обход рецепторов, модулируют синтез факторов роста, увеличивают васкуляризацию и гидратацию ткани. Нарушение локального гормонального баланса, который строится на антагонизме эстрогенов (и активных метаболитов эстрогенов) и прогестерона, определяет возникновение доброкачественных и злокачественных заболеваний молочной железы.

Доброкачественные и злокачественные заболевания молочной железы возникают, развиваются и рецидивируют, когда запускается активная эстрогензависимая пролиферация тканей, в которых накоплены ошибки в ДНК. Генетические повреждения обусловлены в том числе токсичными метаболитами эстрогенов. В цикл метаболизма эстрогенов включены специальные защитные механизмы (в частности, метоксилирование), но при воздействии дополнительных факторов риска

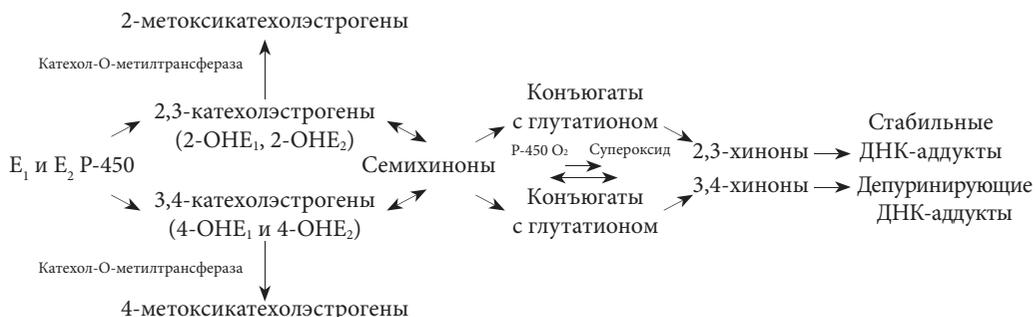


Рисунок. Катехоловый путь метаболизма эстрогенов



с молекулярным кислородом, образуя супероксидные радикалы. Эти радикалы восстанавливаются до перекиси водорода. Таким образом, одним из результатов метаболизма эстрогенов становится повышение уровня активных форм кислорода. В итоге ДНК повреждается одновременно за счет ковалентной модификации, связывания с хинонами и прямого воздействия радикалов.

2- и 4-катехолэстрогены обладают высокой (100 и 150%-ной соответственно) аффинностью к рецепторам эстрогена и запускают эстроген-зависимую пролиферацию. Кроме того, для 4-ОНЕ<sub>2</sub> описан высокоаффинный цитозольный рецептор, который дает ему возможность действовать в обход рецепторов эстрогена альфа и бета [5]. Следовательно, высокие уровни 4-ОНЕ<sub>2</sub> и 4-ОНЕ<sub>1</sub> в тканях способствуют активной пролиферации клеток с необратимо поврежденной ДНК. Еще один агонист рецепторов эстрогена и мощный митоген – метаболит 16-альфа-гидроксиэстрон (16-альфа-ОНЕ<sub>1</sub>). Благодаря низкой аффинности к глобулину, связывающему половые стероиды, он легко проникает в ткани, способствует синтезу ДНК, пролиферации и росту клеток. Показано, что степень его активирующего воздействия сопоставима с таковой 7,12-диметилбензатрацена, известного канцерогена [6].

В тканях-мишенях существуют защитные механизмы инактивации (детоксикации) катехолэстрогенов. Во-первых, конъюгаты хинонов с глутатионом обладают меньшей способностью связываться с рецепторами или ДНК. Затем их катаболизируют в конъюгаты цистеина и N-ацетилцистеина, который к тому же оказывает антиоксидантное и антимуtagenное действие [7]. Во-вторых, катехолэстрогены метоксилируются за счет фермента катехол-О-метилтрансферазы, который участвует в распаде катехоламинов (дофамина, адреналина, норадреналина). Интересно, что 2-метоксиэстрадиол, образующийся соответственно из 2-гидроксиэстрадиола (2-ОНЕ<sub>2</sub>), обладает противоопухолевой активностью [8]. Так, здоровая клетка превращает токсичные

метаболиты эстрогенов в защитные молекулы. Отметим, что 2-катехолэстрогены (2-ОНЕ<sub>1</sub>, 2-ОНЕ<sub>2</sub>) являются, с одной стороны, наименее токсичными производными гидроксирования эстрадиола и эстрона, а с другой – предшественниками антионкогенных молекул.

О справедливости этой концепции свидетельствуют результаты крупного эпидемиологического исследования. Авторы получили доступ к пробам крови и мочи женщин, принимавших участие в четырех крупных когортных наблюдательных исследованиях. Из более чем 130 тыс. проб отобрали пробы 1298 женщин, у которых в ходе наблюдения развился рак молочной железы, и 1524 контрольных комплекта. Медиана времени от момента взятия пробы до постановки диагноза составила от 4,4 до 12,7 года. С помощью жидкостной хроматографии и тандемной масс-спектрометрии оценили уровень 15 различных форм эстрогенов и метаболитов эстрогенов в крови и моче. Как и в предыдущих исследованиях, удалось выявить сильную положительную взаимосвязь высокого уровня эстрогенов с риском развития рака молочной железы. Относительное повышение уровня 2-катехолэстрогенов и повышение соотношения 2-метаболитов к 16-метаболитам ассоциировалось со снижением заболеваемости раком. Эта зависимость была максимальной у женщин с наиболее высоким общим уровнем эстрогенов. Авторы пришли к выводу о том, что, смещая метаболизм эстрогенов в пользу 2-ОНЕ<sub>2</sub> и 2-ОНЕ<sub>1</sub>, можно ожидать и снижения риска развития рака молочной железы [9]. Добиться такого смещения можно за счет индукции цитохрома CYP1A1, который гидроксилирует атом углерода в молекуле эстрона во втором положении. Так образуется 2-ОНЕ<sub>1</sub>, позитивные эффекты которого описаны выше. Эта индукция опосредуется рецептором ариловых углеводородов – арилгидрокарбонным рецептором (AhR). В природе существует несколько его индукторов. С клинической точки зрения представляет интерес Мастопол®, гомео-

патическое лекарственное средство, комбинация трех растительных и одного минерального компонентов. В клинических исследованиях Мастопол® нормализовал соотношение 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16-ОНЕ<sub>1</sub>. Так, в проспективном когортном исследовании 137 женщин репродуктивного возраста после различных хирургических вмешательств, в частности тотальной гистероэктомии и химиолучевой супрессии яичников, получали заместительную гормональную терапию и Мастопол®. 2-ОНЕ<sub>1</sub> увеличился в 1,5–1,9 раза, а соотношение 2-ОНЕ<sub>1</sub>/16-ОНЕ<sub>1</sub> выросло с 0,7 до 1,5 ( $p < 0,001$ ). На фоне приема средства Мастопол® также снизилась выраженность болевого синдрома, изменились эхографические показатели состояния молочной железы. Железистый компонент уменьшился с  $21,3 \pm 2,8$  до  $10,8 \pm 2,6$  мм, протоковый компонент – с  $1,7 \pm 1,0$  до  $0,8 \pm 0,4$  мм ( $p < 0,001$ ) [10]. Мастопол® применяется по одной таблетке три раза в день за полчаса до еды или через час после еды сублингвально. Курс лечения составляет не менее восьми недель, эмпирически установлена оптимальная длительность в 12 недель [11].

### Микробиота молочной железы в норме и патологии

В одном исследовании сравнили состав микробиома у женщин с доброкачественными ( $n = 13$ ) и злокачественными ( $n = 45$ ) заболеваниями молочной железы, а также у здоровых женщин, которым выполнялись эстетические операции ( $n = 23$ ). Образцы для анализа брали из зоны вокруг очага заболевания, но не из самой опухолевой ткани. После специальной обработки образцов проводились ПЦР-диагностика и секвенирование бактериального генома. В ткани молочной железы женщин, больных раком, намного шире были представлены бактерии таксонов *Staphylococcus* и *Enterobacteriaceae*. В рамках дополнительного эксперимента выяснилось, что продукты деятельности этих бактерий вызывают двунигетные разрывы цепочки ДНК. Это опасный вид дефекта ДНК, поскольку механизм его починки (соединение негомологичных концов)

гинекология

часто срабатывает с ошибкой [12]. В итоге некоторые основания в месте повреждения могут исчезнуть, что при накоплении таких ошибок делает геном менее стабильным и повышает вероятность развития рака, особенно в условиях активной эстрогензависимой пролиферации. Во взятых образцах ткани также широко были представлены бактерии *Bacillus*. Они не разрушают ДНК, но, в частности, *Bacillus cereus* метаболизирует прогестерон в 5-альфа-прегнан-3,20-дион. Известно, что уровень этого метаболита в тканях рака молочной железы выше, чем в здоровой ткани. Предполагается, что он оказывает пролиферативный эффект, то есть дополнительно нарушает баланс эстрогенов/прогестерона [13]. Авторы также предположили, что некоторые бактерии и пробиотики обладают протективным эффектом, однако делать выводы еще рано [14].

С. Хуан и соавт. (2014) сравнили микробиоту молочной железы в норме и при раке молочной железы. Оказалось, что в злокачественно перерожденной ткани бактерий существенно меньше, чем в здоровой ткани. Полученные результаты соответствуют результатам других исследований, в которых было показано, что на фоне применения антибиотиков повышается риск возникновения и прогрессирования опухоли. Эффект дозозависимый: чем дольше применяются антибиотики и чем больше их доза, тем выше относительный риск развития рака (1,50, 1,63, 1,71 и 1,79 для четырех квартилей,  $p$ -тренд = 0,0001). Видимо, это обусловлено снижением количества бактерий, стимулирующих резидентные иммунные клетки. Само по себе это не вызывает рака, но создает благоприятные условия для онкогенеза. Следовательно, женщин из групп риска по патологии молочной железы необходимо предупреждать о вреде необоснованного приема антибиотиков и тщательно обосновывать их назначение.

### Нарушения сна и рак молочной железы

В исследовании типа «случай – контроль» проанализировали 68 422 слу-

чая рака и 136 844 сопоставимых контрольных случая. Исследователи изучили распространенность различных нарушений сна и установили, что инсомнии, парасомнии и синдром апноэ сна повышали риск развития рака соответственно до 1,73 (95% ДИ 1,57–1,90), 2,76 (95% ДИ 1,53–5,00) и 2,10 (95% ДИ 1,16–3,80). По мнению авторов, такой эффект связан с иммуносупрессией, часто сопровождающей расстройством сна. Возможны и другие механизмы. В частности, при синдроме обструктивного апноэ сна повторяются эпизоды обструкции верхних дыхательных путей. Возникает удушье, и сначала развивается гипоксия, а потом, когда мозг дает сигнал об активации мышц и дыхание восстанавливается, происходит реоксигенация. Этот мощный стресс для тканей организма сопровождается выбросом свободных радикалов, нарушениями клеточного дыхания и избыточным поступлением в кровь адреналина и норадреналина [15]. Последние, возможно, перегружают метоксилирующие защитные ферменты, необходимые для детоксикации эстрогеновых метаболитов. Следует подчеркнуть, что синдром апноэ сна затрагивает до 12% взрослых женщин, особенно страдающих ожирением, причем риск развития синдрома резко повышается в перименопаузе. Помимо метаболических последствий, синдром апноэ сна в пять раз повышает риск инфаркта миокарда и инсульта [16]. Практическому врачу полезно обращать внимание на типичные признаки синдрома апноэ сна: ночной храп, дневную сонливость и вялость, ожирение, резистентную к терапии артериальную гипертензию. При подозрении на эти состояния следует отправлять пациентку к профильному специалисту (сомнологу, неврологу, пульмонологу).

Инсомния, как оказалось, тоже является фактором риска развития рака молочной железы. Для инсомнии характерны повторяющиеся нарушения засыпания, ночные и утренние пробуждения. Они возникают, несмотря на достаточное время для сна, и нарушают дневную активность женщины. Оценка распро-

странности инсомнии зависит от используемых критериев диагностики [17], но даже по самым строгим подсчетам частота инсомнии составляет не меньше 6%. В перименопаузе инсомния и нарушения сна в составе климактерического синдрома встречаются гораздо чаще. Несмотря на то что нарушения сна относятся к сфере неврологии и психиатрии, акушеру-гинекологу следует обращать на них внимание, особенно если у женщины есть другие факторы риска развития рака молочной железы.

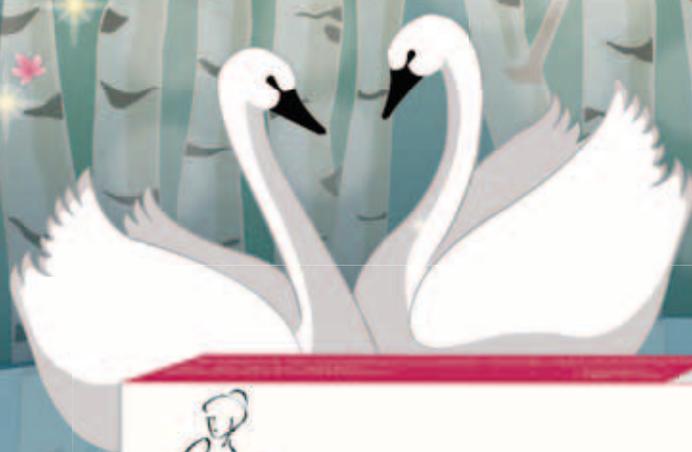
Если женщина уже больна раком молочной железы, она еще больше нуждается в нормальном сне. O. Palesh и соавт. (2014) установили, что продолжительность жизни у больных раком женщин с некачественным и неглубоким сном приблизительно в два раза меньше, чем у больных раком женщин, не имеющих нарушений сна [18].

Таким образом, нарушения сна – один из дополнительных факторов риска развития заболеваний молочной железы, поэтому очень важно нормализовать сон. Базовые рекомендации очень просты: следует ложиться спать примерно в одно и то же время, избегать вечером просмотра телевизора и работы с компьютером, спать в прохладе, а также организовать себе ритуал отхода ко сну. Если же нарушения сна у женщины возникли вследствие острого стресса и, закрепившись, стали хроническими, следует направить женщину к специалисту-сомнологу, который подберет фармакотерапию (каталог сомнологических центров России доступен на сайте [rossleep.ru](http://rossleep.ru)). Однако в любом случае нужно предупредить пациентку, чтобы она не принимала бензодиазепины (клоназепам, феназепам). Эти устаревшие лекарственные средства не подходят для лечения нарушений сна и даже вызывают зависимость.

### Заключение

Акушер-гинеколог как специалист не только по репродуктивной функции, но и по женскому здоровью в целом должен обращать внимание на самые разнообразные аспекты самочувствия женщины.

# Кристаллы гармонии



Негормональное лечение  
мастопатии и масталгии

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ

Забота о рациональной антибиотикотерапии поможет избежать резистентности и дисбиотических осложнений. Повышение качества сна улучшит прогноз течения забо-

леваний, стабилизирует работу иммунной и нервной систем. Наконец, внимание к заболеваниям молочной железы (мастодинии, мастопатии) даст возможность своевремен-

но начать профилактику и терапию в щадящем режиме. Все вместе эти действия защитят женщину от рака молочной железы, повысят качество ее жизни. ☺

## Литература

1. Fang H.F., Miao N.F., Chen C.D. et al. Risk of cancer in patients with insomnia, parasomnia, and obstructive sleep apnea: a nationwide nested case-control study // J. Cancer. 2015. Vol. 6. № 1. P. 1140–1147.
2. Xuan C., Shamonki J.M., Chung A. et al. Microbial dysbiosis is associated with human breast cancer // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 1. ID e83744.
3. Cavaliere E.L., Stack D.E., Devanesan P.D. et al. Molecular origin of cancer: catechol estrogen-3,4-quinones as endogenous tumor initiators // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1997. Vol. 94. № 20. P. 10937–10942.
4. Yager J.D., Davidson N.E. Estrogen carcinogenesis in breast cancer // N. Engl. J. Med. 2006. Vol. 354. № 3. P. 270–282.
5. Philips B.J., Ansell P.J., Newton L.G. et al. Estrogen receptor-independent catechol estrogen binding activity: protein binding studies in wild-type, Estrogen receptor-alpha KO, and aromatase KO mice tissues // Biochemistry. 2004. Vol. 43. № 21. P. 6698–6708.
6. Telang N.T., Suto A., Wong G.Y. et al. Induction by estrogen metabolite 16 alpha-hydroxyestrone of genotoxic damage and aberrant proliferation in mouse mammary epithelial cells // J. Natl. Cancer Inst. 1992. Vol. 84. № 8. P. 634–638.
7. Cao K., Stack D.E., Ramanathan R. et al. Synthesis and structure elucidation of estrogen quinones conjugated with cysteine, N-acetylcysteine, and glutathione // Chem. Res. Toxicol. 1998. Vol. 11. № 8. P. 909–916.
8. Schumacher G., Neuhaus P. The physiological estrogen metabolite 2-methoxyestradiol reduces tumor growth and induces apoptosis in human solid tumors // J. Cancer Res. Clin. Oncol. 2001. Vol. 127. № 7. P. 405–410.
9. Sampson J.N., Falk R.T., Schairer C. et al. Association of estrogen metabolism with breast cancer risk in different cohorts of postmenopausal women // Cancer Res. 2017. Vol. 77. № 4. P. 918–925.
10. Покуль Л.В. Природные и растительные биологически активные компоненты: возможности и перспективы в коррекции дисфункций молочных желез у пациенток репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2014. Т. 13. № 2. С. 16–22.
11. Сотникова Л.С., Голубятникова Е.В. К вопросу эффективности терапии доброкачественной патологии молочных желез // Эффективная фармакотерапия. 2016. Вып. 31. Акушерство и гинекология. № 4. С. 12–18.
12. Lees-Miller S.P., Meek K. Repair of DNA double strand breaks by non-homologous end joining // Biochimie. 2003. Vol. 85. № 11. P. 1161–1173.
13. Wiebe J.P., Muzia D., Hu J. et al. The 4-pregnene and 5alpha-pregnane progesterone metabolites formed in nontumorous and tumorous breast tissue have opposite effects on breast cell proliferation and adhesion // Cancer Res. 2000. Vol. 60. № 4. P. 936–943.
14. Urbaniak C., Gloor G.B., Brackstone M. et al. The microbiota of breast tissue and its association with breast cancer // Appl. Environ. Microbiol. 2016. Vol. 82. № 16. P. 5039–5048.
15. Кузнецов Д.И., Кузнецова И.В. Синдром обструктивного апноэ во сне и менопаузальный переход // Consilium Medicum. 2013. Т. 15. № 6. С. 18–24.
16. Young T., Finn L., Peppard P.E. et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort // Sleep. 2008. Vol. 31. № 8. P. 1071–1078.
17. Голенков А.В., Полуэктов М.Г. Распространенность сна у жителей Чувашии (данные сплошного анкетного опроса) // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2011. Т. 111. № 6. С. 64–67.
18. Palesh O., Aldridge-Gerry A., Zeitzer J.M. et al. Actigraphy-measured sleep disruption as a predictor of survival among women with advanced breast cancer // Sleep. 2014. Vol. 37. № 5. P. 837–842.

## New and Modifiable Risk Factors for Breast Cancer

D.I. Burchakov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Denis Igorevich Burchakov, dr.burchakov@yandex.ru

*In the article it is noted that estrogens and catecholamine metabolites of estrogens in the mammary gland have carcinogenic activity. The cycle of estrogen metabolism includes special protective mechanisms, but when exposed to additional risk factors (aggressive antibiotic therapy and sleep disorders) they are insufficient. In this connection, the necessity of rational antibiotic therapy for avoidance of resistance and dysbiotic complications is stressed as well as the correction of sleep disorders in order to stabilize the immune and nervous system.*

**Key words:** estrogens, antibacterial medication, sleep disorders, breast cancer