

МАММОГРАФИЧЕСКАЯ ПЛОТНОСТЬ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ И ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ЕЕ ФАКТОРЫ В СВЕТЕ ПОВЫШЕННОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО РИСКА

Д.А. Васильев, А.Н. Зайцев, Л.М. Берштейн

ФГУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздравсоцразвития России, Санкт-Петербург

Контакты: Дмитрий Алексеевич Васильев DVasilyev@hotmail.com

Накоплено много данных о том, что высокая маммографическая плотность (МГП) является независимым фактором риска развития рака молочной железы. С учетом этого обстоятельства обобщены данные исследований относительно связи МГП с антропометрическими, гормональными, генетическими и генотоксическими факторами. Отмечена обратная связь МГП с факторами риска — возрастом, числом родов, индексом массы тела и соотношением окружности талии и окружности бедер.

В большинстве исследований установлена прямая связь МГП с уровнем пролактина и инсулиноподобным фактором роста-1 в крови у пациенток пременопаузального возраста. Связь МГП с содержанием в крови эстрогенов, тестостерона, половые гормоны связывающего глобулина, носит неоднозначный характер. Не исключено действие гормонов, особенно эстрогенов, опосредованное через катехолэстрогены и/или свободнорадикальные продукты, ассоциированные с МГП. Имеются определенные доказательства влияния генетического компонента на МГП; в первую очередь это относится к CO MT Val158Met, IGF-1 rs6220 A>G и UGT1A1 у пациенток в пременопаузе, а также к ESR1 (XbaI и PvuII) — в периоде менопаузы.

Несмотря на то что на риск развития рака молочной железы, опосредуемый увеличением МГП, оказывают влияние различные факторы, существует необходимость в поиске дополнительных критериев, связанных с этим процессом, а также в выявлении и апробации мер превентивного воздействия.

Ключевые слова: рак молочной железы, риск, патогенез, маммографическая плотность, эстрогены, андрогены, инсулин, гены, активные формы кислорода

Mammographic density and factors determining it from the point of view of high oncological risks

D.A. Vasilyev, A.N. Zaitsev, L.M. Berstein

Federal State Institution N.N. Petrov Research Institute of Oncology,
Ministry of Health and Social Development, St. Petersburg

There is now extensive proof that high percentage of mammographic density (MD) is an independent risk factor for breast cancer. Taking this into account, the research data are summarized with regard to relation of MD to anthropometric, as well as hormonal, genetic and genotoxic factors. There is a negative correlation between MD and such risk factors as age, number of deliveries, BMI and waist-hip ratio. Most investigations show a direct connection between MD and prolactin level or insulin-like growth factor in blood, mostly in premenopausal women. Relations of MD with blood estrogens, testosterone, sex hormone binding globulin prove to be too diverse to be taken into account of. It is possible that the action of hormones, especially estrogens, is mediated through their metabolites catecholestrogens and /or reactive oxygen species. There is certain evidence that a genetic component plays a role in MD. It refers to COMT Val158Met, IGF-1 rs6220 A>G and UGT1A1 in premenopausal women, and to ESR1 (XbaI and PvuII) in menopausal cases.

Although it is obvious that the risk of breast cancer related to MD is brought about by many factors, there is a necessity for studying additional criteria modifying the process, as well as for searching means for preventing it.

Key words: breast cancer, risk, pathogenesis, mammographic density, estrogens, androgens, insulin, genes, reactive oxygen species

Введение

В последнее десятилетие отмечается неуклонный рост заболеваемости раком молочной железы (РМЖ). Стандартизированные показатели заболеваемости РМЖ в России в период с 1997 по 2007 г. увеличились с 35,82 до 42,74 случая на 100 000 населения, что соответствует приросту на 16,07 %, а среднегодовой темп прироста был равен 1,5 %. «Грубые» показатели заболеваемости РМЖ за те же 10 лет повысились с 51,74 до 67,95 случая на 100 000 населения (прирост — 27,72 %), а среднегодовой темп прироста составил 2,48 % [1].

Одним из объяснений этого является недооценка доступных для анализа факторов риска, в частности маммографической плотности (МГП).

МГП является собирательным понятием и определяется соотношением эпителиального и стромального компонентов, с одной стороны, и жира — с другой [2, 3]. С возрастом величина МГП снижается и, как правило, не превышает у женщин в постменопаузе 10–30 % [3–6]. В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что повышение МГП связано с увеличением риска развития РМЖ в 3–6 раз [4, 5], что

заметно выше, чем весомость других факторов риска (возраст женщины при наступлении менархе и менопаузы, масса тела, наличие сахарного диабета — СД) [7–9]. V.A. McCormack и I. dos Santos Silva в 2006 г. [10] опубликовали данные метаанализа связи величины МГП с риском возникновения РМЖ. Авторы обобщили результаты 42 исследований, включающих суммарно более 14 000 случаев РМЖ и 226 000 женщин без РМЖ, и подтвердили, что высокий процент МГП связан с увеличением риска развития данного заболевания. В то же время рентгенологами, так же как и маммологами, обсуждается проблема трудности выявления ранних форм РМЖ из-за повышенной МГП [8]. Однако в перекрестном исследовании было показано, что процент МГП у пациенток с развившимся РМЖ был все-таки выше, чем у тех, у кого заболевание за период наблюдения не возникло [6].

Чаще всего МГП оценивают с помощью количественных (шкала Бойда и компьютерная оценка процентного отношения плотности ко всей молочной железе) и качественных (шкала Вульфа и BIRADS — Breast Imaging Reporting and Data Systems) методов, результаты которых в целом сопоставимы [4, 5]. По международным данным, представленным группой BCPCG (Breast Cancer Prevention Collaborative Group), наибольшее значение после коэффициента Гейла придается количественной МГП [11]. При сочетании этих показателей прогностическая ценность предсказания риска развития РМЖ увеличивается с 0,607 до 0,632, что, тем не менее, вынуждает искать дополнительные факторы и критерии, предсказывающие этот риск с большей вероятностью.

В настоящем обзоре предпринята попытка обобщить данные о роли антропометрического, гормонально-метаболического и генетического фона организма, способных оказывать как прямое, так и опосредованное влияние на плотность молочных желез или МГП.

Как уже было отмечено, показатель МГП снижается с увеличением возраста, в то время как число случаев РМЖ при этом растет. Этот явный парадокс объясняется с помощью модели Пайка [12]. Модель основана на концепции существования «экспонируемой» ткани молочных желез, количество (доля) которой достигает максимума своего развития к возрасту менархе, а затем постепенно снижается до минимума ко времени наступления менопаузы. Доля «экспонируемой/стареющей» ткани молочных желез дополнительно уменьшается при беременностях, завершившихся родами, что сопровождается снижением МГП. Важность родов подтверждается и другими исследователями. Так, показано, что с каждым последующим родами МГП снижалась в среднем на 2% [3, 4]. В то же время отмечено, что наступление менопаузы сопровождается уменьшением МГП в среднем на $\geq 8\%$ [3, 4].

Свойственное периоду старения (по крайней мере, до определенного возраста) увеличение индекса массы тела (ИМТ) связано с МГП инверсно как в пременопаузе [13–16], так и в менопаузе [17–19]. Это касается, с некоторыми исключениями, и соотношения окружности талии и окружности бедер (ОТ/ОБ) [13, 20]. Поскольку эти антропометрические данные являются отражением гормонального фона организма, есть основания перейти к непосредственному анализу роли последнего в формировании МГП с учетом значимости таких сведений и применительно к оценке факторов риска развития РМЖ.

Связь МГП с гормональными факторами

Влиянию эндогенных гормонов на МГП посвящено немало исследований, основные результаты которых (в том числе после поправки на ИМТ) представлены в табл. 1 и 2. Следует напомнить, что непрямой доказательством роли эстрогенов в определении высокой МГП являются данные исследований, продемонстрировавших, что плотность молочных желез возрастает по мере увеличения длительности применения комбинированной заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [8, 21, 22] и снижается при назначении тамоксифена [5, 23]. У пациенток с низкой плотностью молочных желез вероятность ее повышения под влиянием ЗГТ больше, чем у женщин с более высокой плотностью, однако вероятность заболевания РМЖ выше у пациенток с высокой плотностью [9]. Немаловажно, что у больных, получавших монотерапию эстрогенами, величина МГП практически не изменялась, что заставляет со вниманием отнестись к сведениям о возможности наличия какой-либо связи между содержанием этих и других гормонов в крови обследуемых и показателем у них МГП.

Логично опять-таки начать с эстрогенов, которые по целому ряду критериев оказывают заметное влияние на молочные железы. Несмотря на это, как видно из табл. 1, в отношении связи эстрогенемии с МГП получены противоречивые данные, причем в большинстве исследований этой связи вообще не выявлено. Так, отсутствовала связь МГП с уровнями в крови эстрогена (в 7 из 9 исследований), эстрадиола E_2 (в 10 из 13) или свободного E_2 (в 8 из 10) как в пременопаузе, так и в менопаузе. Только в 3 исследованиях у женщин в менопаузе [19, 27, 35] обнаружена прямо пропорциональная связь МГП с уровнем E_2 в крови, в 2 — с концентрацией эстрогена [26, 27] и в 2 — со свободным E_2 [27, 35]. Наличие обратной связи МГП с эстрогенемией установлено у пациенток в менопаузе, завершивших курс ЗГТ [28]. У них же отмечена обратная связь МГП с уровнем тестостерона, дегидроэпиандростерона-сульфата и отношением ИПФР-1 к ИПФР-СБ-3 (см. табл. 1, 2). В то же время R.M. Tamimi et al. [19] выявили прямую связь между

Таблица 1. Анализ связи уровня половых гормонов с МГП

Гормон в крови	Число работ	Менструальный статус	Направление связи		
			прямая	нет связи	обратная
Эстрон	9	Пременопауза		Meyer et al. [24]; Noh et al. [25]	
		Менопауза	Bremnes et al. [26]; Greendale et al. [27]	Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	Aiello et al. [28]**
Эстрадиол	13	Пременопауза		Meyer et al. [24]; Noh et al. [25]; Boyd et al. [33]; Yong et al. [34]	
		Менопауза	Tamimi et al. [19]; Greendale et al. [27]; Johansson et al. [35]	Bremnes et al. [26]; Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]; Boyd et al. [33]	Aiello et al. [28]**
Свободный эстрадиол	10	Пременопауза		Noh et al. [25]; Boyd et al. [33]	
		Менопауза	Greendale et al. [27]; Johansson et al. [35]	Tamimi et al. [19]; Bremnes et al. [26]; Aiello et al. [28]*; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	Aiello et al. [28]**; Boyd et al. [33]
Прогестерон	8	Пременопауза	Furberg et al. [14]; Noh et al. [25]	Meyer et al. [24]; Boyd et al. [33]	
		Менопауза	Sprague et al. [30]	Greendale et al. [27]; Warren et al. [32]; Boyd et al. [33]	
ПГСГ	13	Пременопауза	Yong et al. [34]	Noh et al. [25]; Boyd et al. [33]	
		Менопауза	Bremnes et al. [26]; Sprague et al. [30]; Warren et al. [32]; Boyd et al. [33]	Guthrie et al. [18]; Tamimi et al. [19]; Greendale et al. [27]; Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Verheus et al. [31]; Johansson et al. [35]	
Тестостерон	12	Пременопауза		Furberg et al. [14]; Yong et al. [34]	Aiello et al. [28]**; Walker et al. [36]
		Менопауза	Tamimi et al. [19]	Guthrie et al. [18]; Bremnes et al. [26]; Greendale et al. [27]; Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Sprague et al. [30]; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	
Андростендион	7	Пременопауза		Furberg et al. [14]	Aiello et al. [28]**; Walker et al. [36]
		Менопауза		Tamimi et al. [19]; Bremnes et al. [26]; Aiello et al. [28]*; Verheus et al. [31]; Warren et al. [32]	

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — у пациенток, не получающих ЗГТ; ** — у больных, прошедших курс ЗГТ. ПГСГ — половые гормоны связывающий глобулин.

концентрацией тестостерона в крови и значением МГП (см. табл. 1).

Не меньшее влияние на молочные железы оказывает и прогестерон, однако только в 2 из 4 работ обнаружена прямая связь уровня прогестерона в крови с МГП в пременопаузе [14, 25]. В 3 из 4 исследований в менопаузе связи между уровнем прогестерона и МГП не зарегистрировано [27, 32, 33] (см. табл. 1). В 5 работах [26, 30, 32–34] продемонстрирована прямая связь уровня ПГСГ с величиной МГП, в то время как в 9 исследованиях эта связь исчезала после поправки на ИМТ (см. табл. 1).

Содержание в крови гормона роста было прямо пропорционально связано с МГП у женщин в пременопаузе, но эта связь, как и в случае ряда других параметров, исчезала после поправки на ИМТ [33, 37]. Пролактинемия оказалась связана с МГП прямо пропорционально у женщин в пременопаузе в 2 [33, 36] из 4 исследований, а в менопаузе — в 3 [27, 29, 33] из 7 (см. табл. 2). Однако следует еще раз отметить, что в большинстве работ прямая связь пролактинемии с МГП исчезала после поправки на ИМТ.

Установлено влияние ИПФР-1 на рост клеток и пролиферацию эпителиальных и стромальных кле-

Таблица 2. Связь уровня ростовых факторов, пролактина и надпочечниковых андрогенов с МГП

Гормон в крови	Число работ	Менструальный статус	Направление связи		
			прямая	нет связи	обратная
Пролактин	9	Пременопауза	Boyd et al. [33]; Walker et al. [36]	Meyer et al. [24]; Maskarinec et al. [38]	
		Менопауза	Greendale et al. [27]; McCormack et al. [29]; Boyd et al. [33]	Tamimi et al. [19]; Johansson et al. [35]; Maskarinec et al. [38]; Bremnes et al. [39]	
ДЭАС-сульфат	5	Пременопауза		Furberg et al. [14]	Aiello et al. [28]**; Walker et al. [36]
		Менопауза		Tamimi et al. [19]; Aiello et al. [28]*; Verheus et al. [31]	
ИПФР-1	13	Пременопауза	Boyd et al. [33]; Walker et al. [36]; Byrne et al. [41]; Diorio et al. [42]; Guo et al. [43]	Furberg et al. [14]; Maskarinec et al. [38]; dos Santo Silva et al. [44]; Lai et al. [45]	
		Менопауза	Bremnes et al. [39]	Boyd et al. [33]; Byrne et al. [41]; Aiello et al. [28]*; Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]; Johansson et al. [35]; Maskarinec et al. [38]; McCormack et al. [29]	
ИПФР-СБ-3	11	Пременопауза		Boyd et al. [33]; Walker et al. [36]; Byrne et al. [41]; dos Santo Silva et al. [44]; Lai et al. [45]	Diorio et al. [42]
		Менопауза		Aiello et al. [28]*; McCormack et al. [29]; Boyd et al. [33]; Johansson et al. [35]; Maskarinec et al. [38]; Bremnes et al. [39]; Byrne et al. [41]; Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]	
Соотношение ИПФР-1 / ИПФР-СБ-3	7	Пременопауза	Boyd et al. [33]; Byrne et al. [41]	Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]; Lai et al. [45]	
		Менопауза	Bremnes et al. [39]	Aiello et al. [28]*; Boyd et al. [33]; Byrne et al. [41]; Diorio et al. [42]; dos Santo Silva et al. [44]	Aiello et al. [28]**

Примечание. ДЭАС — дегидроэпиандростерон; ИПФР-1 — инсулиноподобный фактор роста-1; ИПФР-СБ-3 — ИПФ-связывающий белок-3.

ток молочной железы [40]. По данным эпидемиологических исследований, высокий уровень ИПФР-1 связан в определенной возрастной группе с увеличенным риском развития РМЖ [8, 11]. При исследовании уровня ИПФР-1 была обнаружена прямая связь с МГП в 5 [33, 36, 41–43] из 9 [14, 38, 44, 45] исследований у пациенток в пременопаузе и только в 1 [38] из 9 — в менопаузе (см. табл. 2). Установлено, что уровень ИПФР-СБ-3 в крови практически не связан с МГП, за исключением результатов одного исследования [42] (см. табл. 2). Связь МГП с отношением ИПФР-1 к ИПФР-СБ-3 носила разнонаправленный характер, но преимущественно отсутствовала как в пременопаузе (в 3 из 5 исследований), так и в менопаузе (в 5 из 6 работ). В лонгитудинальном исследовании у больных в пременопаузе высокий уровень ИПФР-1 был

ассоциирован с незначительным увеличением площади «неплотной» (жировой) ткани, а у пациенток в менопаузе — с незначительным повышением МГП [47]. В одной из работ выявлена прямая связь содержания ИПФР-1 не в сыворотке крови, а в ткани молочной железы с величиной МГП [43].

Исследований, посвященных оценке связи инсулинемии с величиной МГП, в доступных литературных источниках нами не найдено. Однако, по нашим данным, в группе с пониженной МГП имеет место более интенсивная стимуляция пероральной глюкозой секреции инсулина [48]. В то же время следует отметить, что концентрация в циркуляторном русле гормонов жировой ткани — лептина и адипонектина — не была заметным образом связана с МГП как в пременопаузе [14, 15], так и в постменопаузе [29, 49]; аналогичные

данные были получены в отношении содержания в крови деривата проинсулина — С-пептида [13].

По имеющимся данным, не выявлено различий в величине МГП у больных с наличием СД и без такового. Правда, такое заключение строится, главным образом, лишь на данных исследования Minnesota Breast Cancer Family Study, в котором приняли участие 6130 женщин [32]. При этом в той же работе указано, что риск развития РМЖ у больных СД 2-го типа был выше на 44 % и составлял 1,44 (95 % доверительный интервал 0,89–2,32) [32], что согласуется и с другими данными о способности СД увеличивать риск возникновения онкологических заболеваний [7].

Связь МГП с генетическими факторами

Доля наследственных/семейных факторов (которые далеко не всегда обусловлены лишь генетическими особенностями) в определении величины МГП достигает, по некоторым данным, $\geq 60\%$ [5, 50]. Так, в крупном популяционном исследовании [50], включавшем 35 019 пациенток, обнаружена прямая связь между наследственными случаями РМЖ и наличием высокой МГП. При этом у кровных родственниц больных РМЖ величина МГП была на 17 % выше, чем в популяции в целом, а если РМЖ у родственников был диагностирован в возрасте до 50 лет, то показатель МГП был выше в среднем на 22 % [50].

В последние годы появляется все больше работ, посвященных изучению роли одиночных полиморфизмов генов, предположительно связанных с риском развития РМЖ, т. е. генов-кандидатов. Большинство генов-кандидатов относится к регуляторам метаболизма стероидных гормонов, рецепторов гормонов и ИПФР, а также к генам, ассоциированным с доказанным (*BRCA1/BRCA2*) риском возникновения РМЖ. Основные данные, полученные в этом разделе, могут быть представлены следующим образом.

COMT Val158Met, или катехол-О-метилтрансфераза (COMT), путем метоксилирования инактивирует важные, в том числе для опухолевого роста, 2- и 4-гидроксистерогены (катехолэстрогены). Носительство генотипа *Val158Met* сочетается со снижением активности COMT. Соответственно большое значение имеет то, что именно в пременопаузе, а не в менопаузе у носительниц гомозигот по аллелю *Met* выявлена более низкая МГП [51–53]. В большинстве исследований, проведенных у пациенток в менопаузе, наличие связи между носительством двух копий аллеля *Met* и МГП подтвердить не удалось [32, 51, 54].

ESR1 XbaI, PvuII входят в число полиморфизмов гена рецепторов эстрогенов- α (*ESR*). Предполагают, что носительство этих полиморфизмов сочетается с посттранскрипционными событиями в судьбе *ESR* и способностью последних связываться с эстрогенами. В проспективных когортных исследованиях выявлена

более высокая МГП при носительстве х-аллелей *XbaI* у женщин в менопаузе [17, 55], хотя в других исследованиях [32, 53] этого не показано. При носительстве одной или двух копий р аллеля *PvuII* отмечено повышение МГП [17, 55, 56]. Еще в одном исследовании зарегистрирована низкая экспрессия гена *ESR1* при высокой МГП только у пациенток в менопаузе — как у получающих ЗГТ, так и у тех, которым ЗГТ не проводили [57].

Два полиморфизма (*Val660Leu* и *His770His*) в гене рецептора прогестерона (*PGR*) терминологически обозначают как **PROGINS complex**. Их носительство ассоциировано со связыванием лиганда и транскрипцией гена *PGR*. В проспективных исследованиях [32, 55, 58] не установлено связи *Val660Leu* и *His770His* со значением МГП у женщин в менопаузе. Однако при сочетании дикого типа *PROGINS* с мутацией гена стероидогенеза *CYP17* вероятность выявления высокой МГП возрастает более чем в 4 раза [58].

IGFBP-3 — 202C > A — полиморфизм, локализованный в промоторной части гена и ассоциированный с повышением уровня ИПФР-СБ-3 в крови. У пациенток в пременопаузе [44, 59] влияния носительства данного генотипа на МГП не обнаружено. Однако в исследовании, проведенном в Торонто, при том же состоянии репродуктивной функции выявлены значительно более высокие показатели МГП у носительниц двух копий А-аллеля [45]. У женщин в менопаузе [44, 45, 60] связи данного полиморфизма с величиной МГП не установлено.

IGF-1 rs1520220 C > G и rs6220 A > G. Полиморфизм ИПФР-1 *rs1520220 C > G* локализован в интроне 3, в то время как *rs6220 A > G* — в 3'-нетранслируемом регионе. В канадском исследовании среди женщин в пременопаузе наиболее высокая МГП была отмечена у носительниц 2 копий G-аллеля *rs1520220* [59]. В норвежском исследовании аналогичные результаты были получены у пациенток в менопаузе [60]. Тем не менее в других исследованиях [45, 46] связи МГП с носительством того же аллеля выявить не удалось. С другой стороны, существуют работы [46, 59], в которых наибольшие показатели МГП были обнаружены у носительниц двух копий G-аллеля *rs6220*.

CYP19A1 +27(TCT)+/- и +268T > C. *CYP19A1 +27(TCT)+/-* является инсерционно/делеционным полиморфизмом в интроне 4 гена ароматазы. *CYP19A1 +268T > C* находится в 10-м экзоне 3'-нетранслируемого региона гена. В пременопаузе *rs936306* ТТ-генотип ароматазы коррелировал с 6,2 % снижением МГП в отличие от ТС/ТТ-генотипа [56]. Однако у пациенток в менопаузе не выявлено связи этого и других перечисленных полиморфизмов с величиной МГП [32, 54].

Гены-супрессоры. Установлено, что у носительниц мутаций генов *BRCA1* и *BRCA2* (физиологическая функция которых — поддержание репарации ДНК)

уровень МГП не отличался от такового в группе сравнения [44, 46, 61], хотя у части обследованных женщин наблюдалась тенденция к увеличению МГП [62].

GH1-57G > T и GH1-75G > A. У гомозиготных носительниц полиморфизма гормона роста *GH1-57T* отмечена довольно высокая МГП по сравнению с данным показателем у носительниц других полиморфных вариантов [37]. Аналогичная тенденция выявлена и у гомозиготных носительниц *GH1-75A*-аллеля [37]. В то же время связи МГП с полиморфизмом гена рецептора гипоталамического стимулятора гормона роста не обнаружено [37].

UGT — часть комплекса, кодирующего глюкуро-нилтрансферазы, которые участвуют в гидроксилировании стероидных гормонов. В пременопаузе у носительниц генотипа 7/7 *UGT1A1* МГП оказалась ниже на 16,5%, чем у носительниц 6/6 генотипа [54]. Наоборот, в менопаузе наличие генотипа 7/7 *UGT1A1* сопровождается повышением МГП на 6,2%, особенно у пациенток, получающих ЗГТ [54]. Однако другой полиморфный вариант (*UGT2B10*) продемонстрировал обратную связь с МГП у женщин как в пременопаузе, так и в менопаузе, но только у получавших ЗГТ, в то время как у пациенток, которым ЗГТ не проводили, данная связь отсутствовала [57].

При носительстве целого ряда не упоминавшихся здесь полиморфизмов закономерных связей с величиной МГП не установлено [5, 17, 32, 53, 58].

Связь МГП с показателями окислительного стресса

Значительная часть случаев РМЖ признаны эстрогенозависимыми. Однако с наступлением менопаузы уровень эстрогенов снижается, а частота опухолей продолжает расти. Данное противоречие, по крайней мере отчасти, может быть объяснено тем, что после прекращения менструаций продукция эстрогена и E_2 в существенной степени ослабевает и относительно возрастает значение метаболитов классических эстрогенов, в основном их гидроксипроизводных, и прежде всего катехолэстрогенов [21, 63, 64]. Ряд этих производных, образуя свободнорадикальные продукты, могут в отличие от классических эстрогенов индуцировать генотоксическое повреждение [63, 65].

По некоторым наблюдениям, уровень 2-гидроксистерона и его соотношение с 16- α -гидроксистероном были достоверно выше у пациенток с повышенной МГП [66]. В то же время у женщин, получающих ЗГТ, установлена обратная связь между экскрецией гидроксиметаболитов эстрогенов с мочой и величиной

МГП [21]. По данным трех исследований, маркер перекисного окисления липидов (окислительного стресса) — уровень малонового диальдегида (МДА) в моче коррелировал с МГП прямо пропорционально [67, 68] как в пременопаузе, так и в менопаузе. Однако связи МГП с уровнем как МДА в сыворотке крови, так и ДНК-аддуктов МДА не обнаружено [68], что свидетельствует о необходимости продолжения подобных исследований. В частности, по нашим предварительным данным, уровень глюкозоиндуцируемой продукции активных форм кислорода оказался одним из параметров, коррелировавших с более частым выявлением повышенной МГП у здоровых женщин в постменопаузе [48].

Заключение

МГП молочных желез находится под влиянием различных факторов. С одной стороны, отмечена обратная связь МГП с факторами риска развития РМЖ — возрастом, числом родов, ИМТ и соотношением ОТ/ОБ. С другой стороны, в большинстве исследований выявлена прямо пропорциональная связь с уровнем в крови пролактина, ИПФР-1 и отношением ИПФР-1 к ИПФР-СБ-3 (в основном у женщин пременопаузального возраста). Связь МГП с содержанием в крови эстрогенов, тестостерона, ПГ СГ носит неоднозначный характер. Не исключено, что действие упомянутых гормонов на МГП (как фактор риска развития РМЖ) в основном имеет опосредованный характер. В частности, подобный эффект может реализовываться через свободнорадикальные производные катехолэстрогенов и активные формы кислорода, а также через стимуляцию клеточной пролиферации, что уже более тесно может быть связано с МГП. Кроме того, представлены доказательства влияния на МГП генетического компонента. Прежде всего это относится к полиморфизмам *COMT Val158Met*, *IGF-1 rs6220 A>G* и *UGT1A1* у пациенток в пременопаузе, а также к *ESR1 (XbaI и PvuII)* — у женщин в менопаузе, что сопряжено также с их участием в повышении риска возникновения РМЖ. Однако многие полиморфизмы изучены в единичных исследованиях, что не позволяет с уверенностью утверждать о наличии связи их с МГП.

Таким образом, несмотря на то что на риск развития РМЖ, опосредуемый увеличением МГП, оказывают влияние различные факторы, существует необходимость в поиске дополнительных критериев, связанных с этим процессом, а также в выявлении и апробации мер превентивного воздействия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2007 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена, 2009.
2. Ginsburg O.M., Martin L.J., Boyd N.F. Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer. *Br J Cancer* 2008;99(9):1369–74.
3. Li T., Sun L., Miller N. et al. The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(2):343–9.
4. Boyd N.F., Guo H., Martin L.J. et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med* 2007;356(3):227–36.
5. Martin L.J., Boyd N.F. Mammographic density: Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res* 2008;10(1):201.
6. Maskarinec G., Pagano I., Lurie G., Kolonel L.N. A longitudinal investigation of mammographic density: the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(4):732–9.
7. Васильев Д.А., Семенова Н.В., Берштейн Л.М. Сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе и злокачественные образования: степень риска и меры воздействия. *Рос онкол журн* 2008;(3):49–54.
8. Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006.
9. Vachon C.M., Sellers T.A., Vierkant R.A. et al. Case-control study of increased mammographic breast density response to hormone replacement therapy. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2002;11(11):1382–8.
10. McCormack V.A., dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(6):1159–69.
11. Santen R.J., Boyd N.F., Chlebowski R.T. et al. Critical assessment of new risk factors for breast cancer: considerations for development of an improved risk prediction model. *Endocr Relat Cancer* 2007;14(2):169–87.
12. Pike M.C., Krailo M.D., Henderson B.E. et al. "Hormonal" risk factors, "breast tissue age" and the age-incidence of breast cancer. *Nature* 1983;303(5920):767–70.
13. Diorio C., Pollak M., Byrne C. et al. Levels of C-peptide and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2661–4.
14. Furberg A.S., Jasienska G., Bjurstam N. et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(1):33–40.
15. Maskarinec G., Woolcott C., Steude J.S. et al. The relation of leptin and adiponectin with breast density among premenopausal women. *Eur J Cancer Prev* 2010;19(1):55–60.
16. Reeves K.W., Stone R.A., Modugno F. et al. Longitudinal association of anthropometry with mammographic breast density in the Study of Women's Health Across the Nation. *Int J Cancer* 2009;124(5):1169–77.
17. de Moura Ramos E.H., Martinelli S., Silva I. et al. Association between estrogen receptor gene polymorphisms and breast density in postmenopausal women. *Climacteric* 2009;12(6):490–501.
18. Guthrie J.R., Milne R.L., Hopper J.L. et al. Mammographic densities during the menopausal transition: a longitudinal study of Australian-born women. *Menopause* 2007;14(2):208–15.
19. Tamimi R.M., Byrne C., Colditz G.A., Hankinson S.E. Endogenous hormone levels, mammographic density, and subsequent risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2007;99(15):1178–87.
20. Riza E., Remoundos D.D., Bakali E. et al. Anthropometric characteristics and mammographic parenchymal patterns in post-menopausal women: a population-based study in Northern Greece. *Cancer Causes Control* 2009;20(2):181–91.
21. Коновалова В.Н. Взаимосвязь состояния молочных желез и гидроксиметаболизма эстрогенов у женщин в постменопаузе на фоне различных режимов заместительной гормонотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
22. Rutter C.M., Mandelson M.T., Laya M.B. et al. Changes in breast density associated with initiation, discontinuation, and continuing use of hormone replacement therapy. *Jama* 2001;285(2):171–6.
23. Becker S., Kaaks R. Exogenous and endogenous hormones, mammographic density and breast cancer risk: can mammographic density be considered an intermediate marker of risk? *Recent Results Cancer Res* 2009;181:135–57.
24. Meyer F., Brisson J., Morrison A.S., Brown J.B. Endogenous sex hormones, prolactin, and mammographic features of breast tissue in premenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1986;77(3):617–20.
25. Noh J.J., Maskarinec G., Pagano I. et al. Mammographic densities and circulating hormones: a cross-sectional study in premenopausal women. *Breast* 2006;15(1):20–8.
26. Bremnes Y., Ursin G., Bjurstam N. et al. Endogenous sex hormones, prolactin and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Int J Cancer* 2007;121(11):2506–11.
27. Greendale G.A., Palla S.L., Ursin G. et al. The association of endogenous sex steroids and sex steroid binding proteins with mammographic density: results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Mammographic Density Study. *Am J Epidemiol* 2005;162(9):826–34.
28. Aiello E.J., Tworoger S.S., Yasui Y. et al. Associations among circulating sex hormones, insulin-like growth factor, lipids, and mammographic density in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(6):1411–7.
29. McCormack V.A., Dowsett M., Folkard E. et al. Sex steroids, growth factors and mammographic density: a cross-sectional study of UK postmenopausal Caucasian and Afro-Caribbean women. *Breast Cancer Res* 2009;11(3):38.
30. Sprague B.L., Trentham-Dietz A., Gangnon R.E. et al. Circulating sex hormones and mammographic breast density among postmenopausal women. *Horm Cancer* 2011;2(1):62–72.
31. Verheus M., Peeters P.H., van Noord P.A. et al. No relationship between circulating levels of sex steroids and mammographic breast density: the Prospect-EPIC cohort. *Breast Cancer Res* 2007;9(4):53.
32. Warren R., Skinner J., Sala E. et al. Associations among mammographic density, circulating sex hormones, and polymorphisms in sex hormone metabolism genes in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(8):1502–8.
33. Boyd N.F., Stone J., Martin L.J. et al. The association of breast mitogens with mammographic densities. *Br J Cancer* 2002;87(8):876–82.
34. Yong M., Atkinson C., Newton K.M. et al. Associations between endogenous sex hormone levels and mammographic and bone densities in premenopausal women. *Cancer Causes Control* 2009;20(7):1039–53.
35. Johansson H., Gandini S., Bonanni B. et al. Relationships between circulating hormone levels, mammographic percent density and breast cancer risk factors in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108(1):57–67.
36. Walker K., Fletcher O., Johnson N. et al. Premenopausal mammographic density in relation to cyclic variations in endogenous sex hormone levels, prolactin, and insulin-like growth factors. *Cancer Res* 2009;69(16):6490–9.

37. Mulhall C., Hegele R.A., Cao H. et al. Pituitary growth hormone and growth hormone-releasing hormone receptor genes and associations with mammographic measures and serum growth hormone. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2648–54.
38. Maskarinec G., Takata Y., Chen Z. et al. IGF-I and mammographic density in four geographic locations: a pooled analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1786–92.
39. Bremnes Y., Ursin G., Bjurstam N. et al. Insulin-like growth factor and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007;16(1):57–62.
40. Strange K.S., Wilkinson D., Edin G., Emerman J.T. Mitogenic properties of insulin-like growth factors I and II, insulin-like growth factor binding protein-3 and epidermal growth factor on human breast stromal cells in primary culture. *Breast Cancer Res Treat* 2004;84(2):77–84.
41. Byrne C., Colditz G.A., Willett W.C. et al. Plasma insulin-like growth factor (IGF) I, IGF-binding protein 3, and mammographic density. *Cancer Res* 2000;60(14):3744–8.
42. Diorio C., Pollak M., Byrne C. et al. Insulin-like growth factor-I, IGF-binding protein-3, and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14(5):1065–73.
43. Guo Y.P., Martin L.J., Hanna W. et al. Growth factors and stromal matrix proteins associated with mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10(3):243–8.
44. dos Santos Silva I., Johnson N., de Stavola B. et al. The insulin-like growth factor system and mammographic features in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2006;15(3):449–55.
45. Lai J.H., Vespri D., Zhang W. et al. A polymorphic locus in the promoter region of the IGFBP3 gene is related to mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004;13(4):573–82.
46. Verheus M., McKay J.D., Kaaks R. et al. Common genetic variation in the IGF-I gene, serum IGF-I levels and breast density. *Breast Cancer Res Treat* 2008;112(1):109–22.
47. Verheus M., Peeters P.H., Kaaks R. et al. Premenopausal insulin-like growth factor-I serum levels and changes in breast density over menopause. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007;16(3):451–7.
48. Берштейн Л.М., Васильев Д.А., Коваленко И.Г. и др. Изучение связи маммографической плотности молочных желез с эффектами глюкозы и уровнем циркулирующих в крови стволовых клеток. *Вопр онкол* 2011;57(1):42–7.
49. Stuedal A., Ursin G., Veierod M.B. et al. Plasma levels of leptin and mammographic density among postmenopausal women: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2006;8(5):55.
50. Crest A.B., Aiello E.J., Anderson M.L., Buist D.S. Varying levels of family history of breast cancer in relation to mammographic breast density (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17(6):843–50.
51. Hong C.C., Thompson H.J., Jiang C. et al. Val158Met polymorphism in catechol-O-methyltransferase gene associated with risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12(9):838–47.
52. Maskarinec G., Lurie G., Williams A.E., Le Marchand L. An investigation of mammographic density and gene variants in healthy women. *Int J Cancer* 2004;112(4):683–8.
53. Dumas I., Diorio C. Polymorphisms in genes involved in the estrogen pathway and mammographic density. *BMC Cancer* 2010;10:636.
54. Haiman C.A., Hankinson S.E., De Vivo I. et al. Polymorphisms in steroid hormone pathway genes and mammographic density. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77(1):27–36.
55. van Duijnhoven F.J., Bezemer I.D., Peeters P.H. et al. Polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene and mammographic density. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2005;14:2655–60.
56. Crandall C.J., Sehl M.E., Crawford S.L. et al. Sex steroid metabolism polymorphisms and mammographic density in pre- and early perimenopausal women. *Breast Cancer Res* 2009;11(4):51.
57. Haakensen V.D., Biong M., Lingjaerde O.C. et al. Expression levels of uridine 5'-diphosphoglucuronosyltransferase genes in breast tissue from healthy women are associated with mammographic density. *Breast Cancer Res* 2010;12(4):65.
58. Chambo D., Kemp C., Costa A.M. et al. Polymorphism in CYP17, GSTM1 and the progesterone receptor genes and its relationship with mammographic density. *Braz J Med Biol Res* 2009;42(4):323–9.
59. Diorio C., Brisson J., Berube S., Pollak M. Genetic polymorphisms involved in insulin-like growth factor (IGF) pathway in relation to mammographic breast density and IGF levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17(4):880–8.
60. Biong M., Gram I.T., Brill I. et al. Genotypes and haplotypes in the insulin-like growth factors, their receptors and binding proteins in relation to plasma metabolic levels and mammographic density. *BMC Med Genomics* 2010;3(9).
61. Mitchell G., Antoniou A.C., Warren R. et al. Mammographic density and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Cancer Res* 2006;66(3):1866–72.
62. Huo Z., Giger M.L., Olopade O.I. et al. Computerized analysis of digitized mammograms of BRCA1 and BRCA2 gene mutation carriers. *Radiology* 2002;225(2):519–26.
63. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб.: Наука, 2000.
64. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы. СПб.: Наука, 2004.
65. Коваленко И.Г., Колесник О.С., Берштейн Л.М. Катехолэстрогены: образование, свойства и роль в канцерогенезе. *Вопр онкол* 1997;43(3):257–62.
66. Riza E., dos Santos Silva I., De Stavola B. et al. Urinary estrogen metabolites and mammographic parenchymal patterns in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001;10(6):627–34.
67. Boyd N.F., Connelly P., Byng J. et al. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995;4(7):727–33.
68. Hong C.C., Tang B.K., Rao V. et al. Cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity, mammographic density, and oxidative stress: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2004;6(4):338–51.