

Уровень баланса эстрогенных метаболитов при раке молочной железы и пути его коррекции

Л.А. Ашрафян¹, Н.А. Бабаева¹, И.Б. Антонова¹, О.А. Овчинникова²,
О.И. Алешикова¹, Т.А. Моцкобили¹, И.Н. Кузнецов³

¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России;
Россия, 117997, Москва, ул. Профсоюзная, 86;

²ГБУЗ «Городская поликлиника № 219 Департамента здравоохранения г. Москвы»;
Россия, 125373, Москва, бульвар Яна Райниса, 47;

³ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова»
Минздрава России; Россия, 127473, Москва, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Контакты: Наталия Александровна Бабаева nababaeva@yandex.ru

Введение. В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях. Благодаря многочисленным международным и отечественным исследованиям удалось выделить ряд соединений, активно участвующих в регуляции метаболитов эстрогена. Одним из таких соединений, корректирующих соотношение 2-гидроксиэстрона (2-OHE1) и 16-OHE1, является индол-3-карбинол. Это фитонутриент, содержащийся в овощах семейства крестоцветных, обладающий противоопухолевой активностью. В наших исследованиях мы использовали высокоочищенный индол-3-карбинол (Индинол). Возможность на основе современных методологических подходов обозначить роль метаболического синдрома позволила нам изучить влияние высокоочищенного индол-3-карбинола на уровень экспрессии метаболитов эстрогенов и попытаться расширить представление о способах предупреждения и лечения опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Комплексно обследованы 136 женщин, из них 44 пациентки составили группу с морфологически подтвержденным гормоннезависимым раком молочной железы (РМЖ), 42 – с гормонозависимым РМЖ. В контрольную группу вошли 50 женщин без признаков патологии молочной железы. Для всех пациенток был рассчитан показатель индекса массы тела, проводилось количественное определение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-OHE1/16-OHE1), гистологическое и иммуногистохимическое исследования биопсийного и операционного материала.

Результаты. У больных РМЖ отмечена высокая экспрессия 16 α -OHE1 и низкие показатели 2-OHE1 (коэффициент соотношения 0,42) по сравнению с контрольной группой (2,09), что является важной составляющей метаболического синдрома. У больных РМЖ имеется высокий уровень сопутствующих эндокринно-обменных нарушений при высоком индексе массы тела, что отражает клиническое проявление метаболического синдрома. Как при гормонозависимом, так и при гормоннезависимом РМЖ на фоне приема Индинола отмечается антиметаболический эффект, наиболее выраженный через 6 мес.

Заключение. Таким образом, одним из важных, патогенетически обоснованных направлений в профилактике РМЖ является ранняя коррекция метаболических нарушений с использованием антиметаболитов.

Ключевые слова: рак молочной железы, эстрогенные метаболиты, 2-гидроксиэстрон, 16 α -гидроксиэстрон, Индинол, Индинол Форто, гормонозависимый рак молочной железы, гормоннезависимый рак молочной железы, таргетная терапия

DOI: 10.17 650/1994-4098-2015-11-3-22-29

The balance of estrogen metabolites in breast cancer and the ways of its correction

L.A. Ashrafyan¹, N.A. Babaeva¹, I.B. Antonova¹, O.A. Ovchinnikova², O.I. Aleshikova¹, T.A. Motzkobili¹, I.N. Kuznetsov³

¹Russian X-ray Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia; 86 Profsoyuznaya St., Moscow, 117997, Russia;

²City Polyclinic Two Hundred and Nineteen, Moscow Healthcare Department; 47 Janis Rainis Boulevard, Moscow, 125373, Russia;

³A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia;
20 Bldg. 1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia

Background. A clear relationship is now found between the activity of estrogen metabolites and the development of tumors in estrogen-dependent tissues. Many international and Russian studies could identify a number of compounds involved in the regulation of estrogen metabolites. Indole-3-carbinol is one of these compounds that correct a ratio of 2-hydroxyestrone (2-OHE1) to 16-OHE1. It is a phytonutrient that is contained in Cruciferous vegetables and has antitumor activity. Our investigations used highly purified indole-3-carbinol (Indinol). The ability to identify the role of metabolic syndrome, by applying the current methodological approaches, allowed us to study the effect of highly purified indole-3-carbinol on the level of expression of estrogen metabolites and to attempt to expand views on procedures to prevent and treat breast tumors.

Materials and methods. A total of 136 women were comprehensively examined; of them 44 patients formed a group of those with morphologically verified hormone-independent breast cancer (BC) and 42 patients were a group of those with hormone-dependent BC. A control group included 50 women without signs of breast disease. In all the patients, body mass index was calculated; the ratio of urinary estrogen metabolites (2-OHE1/16 α -OHE1) was quantified; and biopsy specimens and operative material were histologically and immunohistologically studied.

Results. The BC patients were noted to have the high expression of 16 α -OHE1 and the low values of 2-OHE1 (ratio, 0.42) as compared to the control group (2.09), which was an important component of metabolic syndrome. The BC patients had the high level of concomitant endocrine metabolic disturbances with the high body mass index, which reflected the clinical manifestation of metabolic syndrome. Indinol used to treat both hormone-dependent and hormone-independent BC showed an antimetabolic effect that was most pronounced 6 months later.

Conclusion. Thus, early correction of metabolic disturbances with antimetabolites is one of the important, pathogenetically sound areas in the prevention of BC.

Key words: breast cancer, estrogen metabolites, 2-hydroxyestrone, 16 α -hydroxyestrone, Indinol, Indinol Forto, hormone-dependent breast cancer, hormone-independent breast cancer, targeted therapy

Введение

Устойчивая тенденция к росту заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), особенно в крупных городах, а также увеличивающаяся динамика смертности от данного вида опухолей обуславливают актуальность поиска возможных решений, способствующих снижению темпов роста данного заболевания [1].

С годами возрастает риск развития РМЖ у женщин как на фоне высокого уровня эстрогенов до менопаузы, так и на фоне эстрогенной недостаточности после нее, следовательно, данное заболевание связано не только с уровнем эстрогенов, но и с множеством других факторов.

В репродуктивном периоде нарушение нейрогуморальной составляющей репродуктивного цикла ведет к активации пролиферативных процессов в гормонозависимых органах, в том числе и в тканях молочных желез, которые являются мишенью для стероидных гормонов яичников, пролактина, плацентарных гормонов и опосредованно гормонов других эндокринных желез организма [2–4].

Метаболическая активность эстрогена напрямую связана с активацией его специфических рецепторов [5].

В настоящее время выявлена четкая закономерность между активностью метаболитов эстрогена и развитием опухолей в эстрогенозависимых тканях (в которых имеются рецепторы к эстрогену). В основном это происходит по 2 направлениям: эстроген может стимулировать деление клеток молочной железы, которые уже имели какие-либо мутации в ДНК или вновь приобрели какую-либо мутацию [6].

Превращение метаболитов эстрогена осуществляется монооксигеназная система печени, которая представлена ферментами цитохрома P450 (CYP450). Основная задача этих ферментов – катализировать образование гидроксипроизводных различных ксенобиотиков, что облегчает их растворимость и выведение с мочой. CYP450 семейства 1A (CYP1A1) катализировать присоединение гидроксила во 2-м и 16-м положениях углерода в молекуле эстрогена (E1). Изофермент CYP1A1 является индуцибельной формой и активируется в ответ на пищевые ингредиенты и сигаретный дым. Он катализировать образование 2-гидроксиэстрогена (2-OHE1). Другой фермент надсемейства CYP450 –

CYP1B1 катализировать 16-OHE1 с образованием 16 α -OHE1. Эта изоформа фермента индуцируется канцерогенами и пестицидами [7].

Изучение функций этих 2 метаболитов позволило выявить однозначную связь между уровнем 16 α -OHE1 и риском развития опухолей в эстрогенозависимых тканях. В то же время при повышении уровня 2-OHE1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования. Многочисленные эксперименты *in vivo* доказали необходимость поддержания такого баланса между этими метаболитами, при котором концентрация 2-OHE1 должна превышать концентрацию 16 α -OHE1 как минимум в 2 раза и более. Отношение 2-OHE1 к 16 α -OHE1 (2-OHE1/16 α -OHE1) является биомаркером, надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстрогенозависимых опухолей [8].

Повышенное содержание 16 α -OHE1 рассматривается в настоящее время как фактор риска развития РМЖ. Однако при эстрогенонезависимых путях развития опухоли клеточные механизмы меняются [7, 9, 10].

Многочисленные исследования последних лет посвящены фитонутриентам – веществам растительного происхождения, терапевтические концентрации некоторых из них оказывают поразительный эффект, связанный с избирательным ингибированием роста опухолевых клеток, индукцией их апоптоза [11, 12].

Среди известных противоопухолевых соединений растительного происхождения с мультитаргетной активностью особого внимания заслуживают пищевые индолы – индол-3-карбинол (I3C) и его метаболиты. Противоопухолевая защита, оказываемая I3C, основана на широком спектре его активностей. В частности, один из механизмов его противоопухолевой защиты – это его взаимодействие с арилзамещенным рецептором углеводорода (AhR), что блокирует связывание последнего с канцерогенами. При активации AhR в результате взаимодействия с I3C образованный комплекс проникает в ядро и способствует транскрипции CYP1A1 – изоформы CYP450, которая способна гидроксिलировать эстроген во 2-м положении с образованием 2-OHE1. Данный метаболит обладает антипролиферативной (антиэстрогенной) активностью. Маркером эффективности действия I3C является

соотношение 2-OHE1/16 α -OHE1 [13]. Проникая в клетку, он блокирует множество сигнальных путей, препятствуя фосфорилированию тирозиновых остатков киназ, что мешает каскадной передаче пролиферативных сигналов с поверхности к ядру клетки.

В настоящее время на российском рынке присутствует единственное лекарственное средство Индинол Форто на основе индолкарбинола и ряд биологически активных добавок. Однако высокоочищенный I3C представлен только в Индиноле. I3C является сильнейшим антиэстрогеном, антиоксидантом, лигандом к AhR, а также блокатором циклооксигеназы-2, т.е. это обладающий мощным антипролиферативным свойством фактор. Его активности распространяются на различные клеточные структуры, и подобное комплексное воздействие на сигнальные пролиферативные пути – уникальное свойство I3C. Кроме этого, препарат обладает удивительной способностью избирательно индуцировать в опухолевых клетках эпителиального происхождения процессы программируемой клеточной гибели – апоптоз [2, 8, 14–16].

Материалы и методы

Комплексно обследованы 136 женщин, проходивших лечение в РНЦРР в период с 2008 по 2014 г. Из них 44 пациентки составили группу с морфологически подтвержденным гормонезависимым РМЖ, а 42 – с гормонзависимым РМЖ. В контрольную группу вошли 50 женщин без признаков патологии молочной железы.

Средний возраст обследуемых пациенток с диагнозом РМЖ составил $47,3 \pm 4,1$ года. В контрольной группе этот показатель был $49,6 \pm 2,5$ года.

Распределение больных РМЖ по стадиям процесса показало преобладание ранних стадий заболевания: T1N0M0 – у 31 (36,05 %) пациентки, T1N1M0 – у 8 (9,30 %), T1N2M0 – у 8 (9,30 %), T2N0M0 – у 19 (22,09 %), T2N1M0 – у 10 (11,63 %), T2N2M0 – у 4 (4,65 %), T2N3M0 – у 3 (3,49 %), T3N1M0 – у 3 (3,49 %).

На первом этапе всем больным основной группы (с диагнозом РМЖ) независимо от стадии было выполнено хирургическое лечение в объеме мастэктомии по Маддену с последующим иммуногистохимическим исследованием для определения уровня рецепторов, в зависимости от которого решался вопрос о назначении антиэстрогенной терапии. На втором этапе проводилась лучевая терапия в стандартных режимах и дозах и химиотерапия по стандартным схемам в зависимости от стадии заболевания.

Для всех пациенток был рассчитан показатель индекса массы тела (ИМТ). ИМТ (или индекс Кетле) измерялся в $\text{кг}/\text{м}^2$ и рассчитывался по формуле:

$$I = m/h^2,$$

где m – масса тела в килограммах; h – рост в метрах.

В рамках нашего исследования мы придерживались классификации ВОЗ, где ИМТ, составляющий 25–30 $\text{кг}/\text{м}^2$, считается пограничным для нормальной массы тела и ожирения. Все случаи, в которых ИМТ превышал 30 $\text{кг}/\text{м}^2$, расценивались как ожирение [17].

Всем пациенткам проводилось количественное определение соотношения метаболитов эстрогенов в моче (2-OHE1/16 α -OHE1) с использованием иммуноферментного набора ESTRAMET 2/16 α ELISA. Тест ESTRAMET 2/16 α ELISA основан на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа.

Значения уровня метаболитов эстрогенов в моче у «здоровых» женщин: 16 α -OHE1 – 0,6–10 нг/мл; 2-OHE1 – 1–20 нг/мл; 2-OHE1/16 α -OHE1 – 0,6–6 (среднее значение – 2).

Гистологическое и иммуногистохимическое исследование биопсийного и операционного материалов проводилось в отделении патоморфологии РНЦРР. Полное гистологическое исследование операционного материала в случае РМЖ включало анализ не менее 13 подмышечных лимфатических узлов I и II уровней с указанием индекса злокачественности, определением распространенности внутрипротокового компонента, содержания рецепторов эстрогенов и прогестерона, индекса пролиферации Ki-67 (MiB-1), экспрессии ErbB-2, p53, Vcl-2, а также определение уровня экспрессии эстрогеновых рецепторов методом проведения полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени» с предварительной реакцией обратной транскрипции (ОТ-ПЦР).

Данные обрабатывались при помощи пакета программ Statistica, разработанного фирмой Statsoft (USA). При этом соблюдались общие рекомендации для медицинских исследований.

Результаты

Для рака репродуктивных органов одним из важных объединяющих моментов является гормональная составляющая канцерогенеза. Мы не можем сегодня досконально знать все аспекты этой проблемы, однако успехи молекулярной биологии за последние 20 лет значительно дополнили наше понимание особенностей роли гормонов (в частности, эстрогенов и их метаболитов) в патогенезе злокачественного процесса.

Концепция об участии эстрогенов в промоции роста опухолей, формировавшаяся на протяжении нескольких десятилетий, считается традиционной. В то время как механизм генотоксического варианта не совсем ясен применительно к классическим эстрогенам. Убедительными генотоксическими свойствами обладает 16 α -OHE1 [18]. Синтез этого метаболита напрямую связан с системой CYP450, что, в свою очередь, является частью или одной из основ-

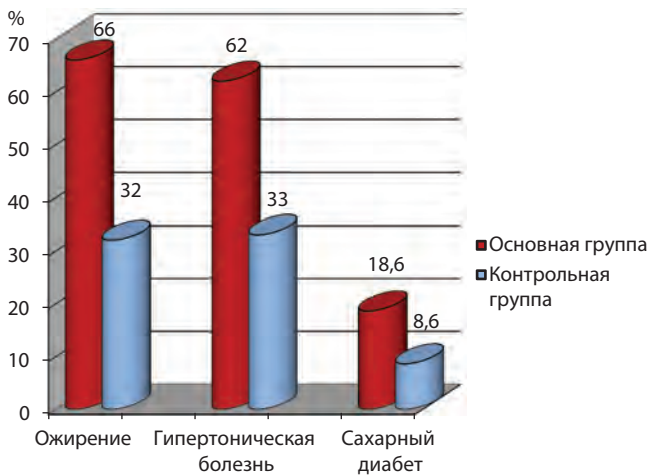


Рис. 1. Частота сопутствующих эндокринно-обменных нарушений у больных РМЖ и пациенток контрольной группы

Таблица 1. ИМТ у больных РМЖ и пациенток контрольной группы ($p < 0,05$)

Группа	ИМТ, кг/м ²		
	норма (18,50–24,99), n (%)	повышенное значение (25,00–29,99), n (%)	ожирение (> 30), n (%)
РМЖ (n = 86)	14 (16,3)	44 (51,2)	28 (32,5)
Контрольная группа (n = 50)	28 (56,0)	10 (20,0)	12 (24,0)

ных характеристик метаболического синдрома. Исходя из вышесказанного, эндокринологическая составляющая для пациенток постменопаузального периода – это, прежде всего, составляющая в рамках метаболического синдрома.

Нами прослежена частота сопутствующих эндокринно-обменных нарушений, таких как ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа, в группе больных РМЖ в сравнении с группой контроля (рис. 1).

Число наблюдений с сопутствующими заболеваниями, такими как ожирение и гипертоническая болезнь, составило 66 и 62 % соответственно в группе больных РМЖ. Это почти в 2 раза больше, чем в группе контроля (33 и 32 % соответственно). Это указывает на высокую частоту метаболических нарушений, имеющих место при РМЖ в сравнении с женщинами контрольной группы.

Как следует из табл. 1, в группе больных РМЖ всего у 14 (16,3 %) пациенток ИМТ соответствовал показателям нормы, у 44 (51,2 %) больных он был повышен и у 28 (32,5 %) наблюдалось ожирение. При этом

в контрольной группе повышенный ИМТ был отмечен лишь у 10 (20,0 %) женщин и только у 21 (24,0 %) наблюдалось ожирение. Из 50 женщин контрольной группы у 28 (56,0 %) ИМТ соответствовал норме.

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. Имеет значение и тот факт, что женщины с ожирением имеют в сыворотке относительно низкие концентрации глобулина, связывающего половые гормоны, и, как следствие, у них повышены сывороточные концентрации биодоступных эстрогенов [19, 20].

Такой ключевой фактор метаболического синдрома, как ожирение, приводит к запуску механизма гормонального канцерогенеза.

На наш взгляд, это происходит не столько из-за избыточной продукции классических эстрогенов, сколько из-за особенностей метаболизма стероидов с образованием «агрессивных» метаболитов и их влияния на ткани-мишени.

Нами обследованы 86 пациенток с РМЖ и 50 пациенток контрольной группы с определением уровня метаболитов в моче (16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ1) и их соотношения (табл. 2).

Средний уровень метаболита 2-ОНЕ1 в группе больных РМЖ (7,80 нг/мл) в 3,2 раза ниже, чем в контрольной группе (25,08 нг/мл). В то же время средний уровень метаболита 16 α -ОНЕ1 оказался выше, чем в контрольной группе (18,63 и 12,00 нг/мл соответственно), в 1,6 раза. Соотношение метаболитов в группах также демонстрировало существенные, статистически достоверные ($p < 0,001$) различия. При РМЖ значение 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 находилось на уровне 0,42, в то время как в контрольной группе этот показатель (2,09) более чем в 5 раз превышал ко-

Таблица 2. Средний уровень и соотношение 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 ($p < 0,001$)

Группа	Средний уровень метаболитов, нг/мл		2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1
	2-ОНЕ1	16 α -ОНЕ1	
РМЖ (n = 86)	7,80	18,63	0,42
Контрольная группа (n = 50)	25,08	12,00	2,09

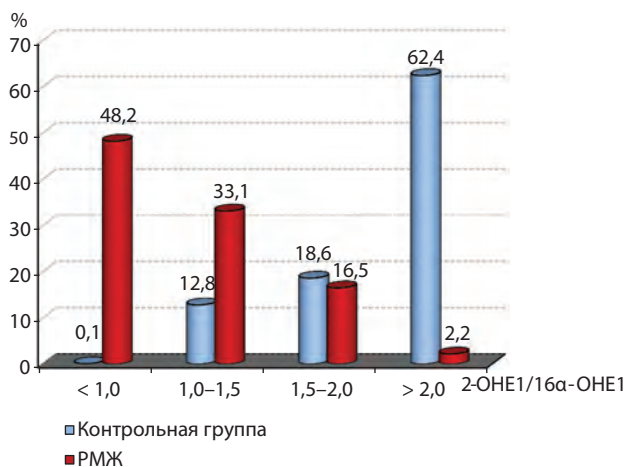


Рис. 2. Коэффициент соотношения метаболитов при РМЖ и в контрольной группе

эффицент для больных РМЖ. В контрольной группе уровни метаболита 2-ОНЕ1 находились в пределах от 6,44 до 48,36 нг/мл, а уровни 16α-ОНЕ1 – от 0,6 до 16,33 нг/мл, что соответствовало результатам, полученным другими исследователями [21–25].

Считается доказанным, что для поддержания нормального гормонального баланса как у пре-, так и у постменопаузальных женщин необходимо, чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16α-ОНЕ1 как минимум в 2 раза. По данным ряда авторов, при понижении данного соотношения статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ, что подтверждается также данными нашего исследования [23, 24].

Для наглядности мы распределили группы исследования (основную и контрольную) на подгруппы в зависимости от уровня 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в значениях: менее 1; в пределах от 1 до 1,5; от 1,5 до 2 и более (рис. 2). В контрольной группе практически не выявлены пациентки (0,1 %) с уровнем 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 менее 1. Напротив, при РМЖ частота уровня 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 менее 1 составила 48,2 %. Коэффициент от 1,0 до 1,5 в контрольной группе имел место в 12,8 % случаев, что примерно в 2,6 раза ниже, чем при РМЖ (33,1 %). И наконец, коэффициент более 2 имел место у большинства женщин контрольной группы – 62,1 %, в то время как при РМЖ такое соотношение отмечено лишь в 2,2 % наблюдений. Все данные статистически достоверны ($p = 0,0006$).

Таким образом, 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 можно считать прогностическим маркером при определении риска развития РМЖ.

Столь значимые различия в метаболизме эстрогенов у больных РМЖ и женщин контрольной группы могут быть объяснены частотой метаболического синдрома, о котором высказываются многие исследователи [19, 24, 26, 27]. С этой точки зрения мы провели анализ значений 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в зависимости от ИМТ (рис. 3).

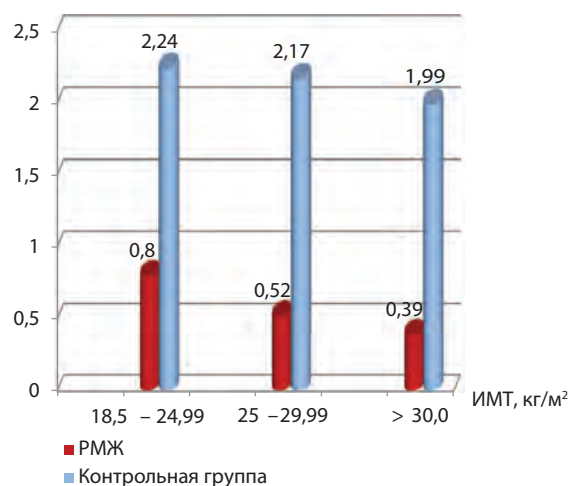


Рис. 3. Средний коэффициент 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 у больных РМЖ и пациенток контрольной группы в зависимости от ИМТ

Обращает на себя внимание то, что в группе больных с низким ИМТ (отсутствие клинически выраженных проявлений метаболического синдрома) отмечен низкий (0,6) коэффициент соотношения метаболитов. Иными словами, при РМЖ участие «агрессивных» метаболитов в формировании баланса гормонов представляется более значительным у пациенток без ожирения. Можно предположить, что у этих больных вклад общего пула эстрогенов более высок и реализация канцерогенного эффекта идет по промоторному «физиологическому» варианту. Эти данные могут дополнить и расширить понимание механизмов возникновения опухоли при так называемом гормонезависимом РМЖ. При ИМТ > 30 кг/м² в группе контроля зафиксировано снижение коэффициента менее 2. В связи с этим без преувеличения можно констатировать, что любое увеличение ИМТ свидетельствует о формировании целого комплекса метаболических нарушений, а повышенная экспрессия 16α-ОНЕ1 – один из факторов. Иными словами, низкий коэффициент соотношения метаболитов при высоком ИМТ может служить признаком высокого риска развития в будущем опухолей репродуктивных органов. Понимание и учет этого фактора формирует совершенно новые принципы профилактики, мониторинга и ранней диагностики рака репродуктивных органов.

Особое значение в рамках настоящего исследования имеет анализ данных об уровнях метаболитов при различных вариантах РМЖ (гормонозависимый и гормонезависимый варианты). В нашем исследовании у 42 больных имелся гормонозависимый и у 44 – гормонезависимый РМЖ. Мы дополнили иммуногистохимический метод дополнительной методикой ОТ-ПЦР в группе больных гормонезависимым РМЖ ($n = 12$).

Как видно из рис. 4, во всех образцах опухоли отмечена экспрессия мРНК эстрогеновых рецепторов, одна-

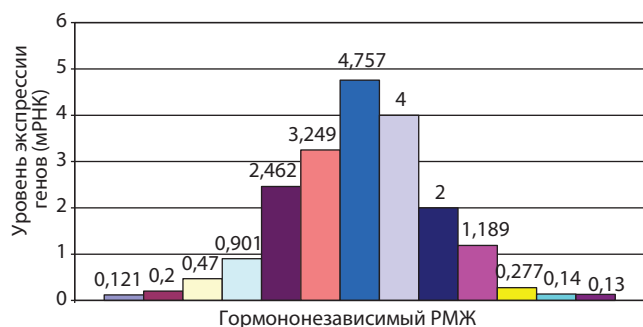


Рис. 4. Относительный уровень экспрессии генов (мРНК) эстрогеновых рецепторов гормононезависимого РМЖ методом ОТ-ПЦР

ко ее уровень был весьма вариабелен. Наше объяснение сводится к тому, что иммуногистохимический метод количественно отражает уровень белка рецептора, в то время как метод ОТ-ПЦР дает информацию о генетическом фрагменте, ответственном за экспрессию этого белка. Можно предположить, что при РМЖ всегда запущена генетическая программа синтеза белка эстрогенового рецептора. Отсутствие же его в рамках иммуногистохимического анализа говорит лишь о невысокой чувствительности последнего в идентификации низких концентраций белка. Этот момент исследования чрезвычайно важен с точки зрения понимания гормональной составляющей патогенеза. Ее смысл заключается в том, что при любом варианте рака присутствует гормональная составляющая. Причем эстрогеновый рецептор способен взаимодействовать с любым лигандом, у которого «молекулярный диапазон» близок к эстрогенам. Очевидно, что молекулярная формула метаболита 16α -ОНЕ1 в этом смысле наиболее близка. Причем для реализации гормонального эффекта в присутствии такого агрессивного метаболита, как 16α -ОНЕ1, достаточно минимального уровня эстрогеновых рецепторов. Это допущение позволяет констатировать, что РМЖ – гормоноиндуцируемое (точнее, индуцируемое метаболитами эстрогенов) и гормонозависимое заболевание. Эти данные свидетельствуют о целесообразности терапии антиэстрогенами и в большей степени – антиметаболитами при всех вариантах РМЖ.

Каковы же уровни экспрессии метаболитов при гормонозависимом и гормононезависимом РМЖ?

Полученные данные (табл. 3) иллюстрируют некую закономерность: при низком уровне рецепторов (гормононезависимый вариант) мы имеем более высокие значения 16α -ОНЕ1 – 19,02 (а значит, и низкое значение 2 -ОНЕ1/ 16α -ОНЕ1 – 0,53), в то время как при высоком рецепторном статусе (гормонозависимый вариант) соотношение метаболитов несколько выше – 0,61. Представленные данные статистически достоверны и свидетельствуют о том, что низкий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов сопряжен с относительно высоким уровнем экспрессии агрессивного метаболита 16α -ОНЕ1, а это в определенном

Таблица 3. Средний уровень и соотношение 2 -ОНЕ1 и 16α -ОНЕ1 в зависимости от варианта РМЖ ($p < 0,001$)

Вариант РМЖ	Средний уровень метаболитов, нг/мл		2 -ОНЕ1/ 16α -ОНЕ1
	2 -ОНЕ1	16α -ОНЕ1	
Гормононезависимый ($n = 46$)	10,01	19,02	0,53
Гормонозависимый ($n = 42$)	5,65	18,23	0,31
Всего ($n = 86$)	7,8	18,6	0,42

смысле способно увеличить гормональную составляющую при гормононезависимом варианте РМЖ. У больных РМЖ (в отличие от здоровых женщин) метаболизм эстрогенов ориентирован на продукцию «агрессивного» метаболита 16α -ОНЕ1. Подобное смещение баланса эстрогена создает предпосылки для усиленного образования устойчивого гормонорецепторного комплекса (16α -ОНЕ1 + рецепторы эстрогена), индуцирующего, в свою очередь, пролонгированный пролиферативный сигнал [9].

Можно ли каким-то образом повысить в организме уровень 2 -ОНЕ1 и тем самым заблокировать один из ключевых путей патологической пролиферации в гормонозависимых тканях? В большом количестве проведенных за рубежом экспериментальных и клинических исследований было показано, что активно действующий компонент Индинола и его производные обладают выраженным антиэстрогенным эффектом, стимулируя образование в гормонозависимых тканях антипролиферативного 2 -ОНЕ1 и улучшая таким образом значение 2 -ОНЕ1/ 16α -ОНЕ1 в пользу первого [21].

Базируясь на этих данных, мы предприняли попытку изменить уровень экспрессии эстрогенных метаболитов в сторону усиленной продукции антипролиферативного метаболита 2 -ОНЕ1, преследуя две цели: предупреждение новых очагов рака в контралатеральной молочной железе и предупреждение рецидива и метастазирования заболевания.

В этих целях больные РМЖ в течение 6 мес получали высокоочищенный ИЗС, в интервале 3 и 6 мес у них определялся уровень 2 -ОНЕ1 и 16α -ОНЕ1 в моче. Результаты этого этапа исследования представлены на рис. 5.

Заметное улучшение в метаболизме эстрогенов отмечено уже после 3 мес приема: существенно снизился уровень 16α -ОНЕ1 (с 18,63 до 12,00 нг/мл) и вырос уровень 2 -ОНЕ1 (с 7,8 до 11,31 нг/мл). Соответственно, коэффициент соотношения метаболитов увеличился более чем в 2 раза: с 0,42 до начала лечения до 0,94 через 3 мес. Последующие 3 мес приема привели к полному восстановлению нормального взаимоотношения метаболитов. Коэффициент 2 -ОНЕ1/ 16α -ОНЕ1 достиг

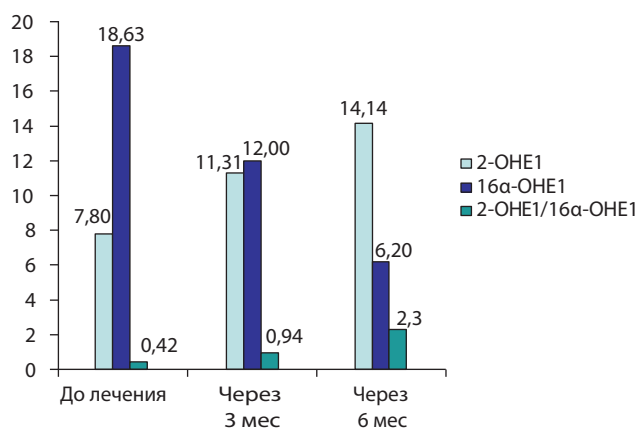


Рис. 5. Средний уровень (нг/мл) и соотношение 2-OHE1 и 16α-OHE1 у больных РМЖ при приеме ИЗ в динамике

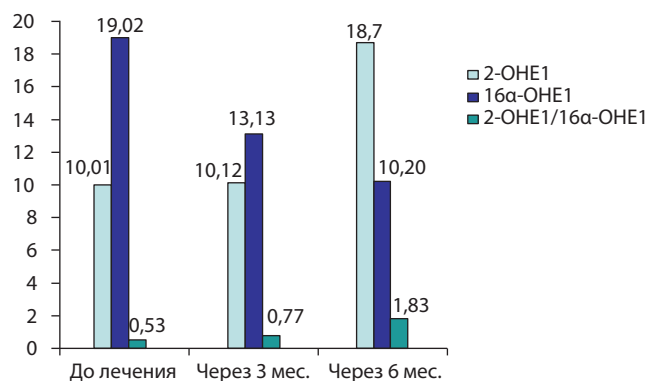


Рис. 6. Средний уровень (нг/мл) и соотношение 2-OHE1 и 16α-OHE1 у больных гормононезависимым РМЖ при приеме ИЗ в динамике

2,31. При этом экспрессия 16α-OHE1 снизилась в 3 раза в сравнении с данными до начала лечения. Иными словами, для достижения полного «метаболического» эффекта необходим длительный, не менее полугод, прием препарата. Этот факт вполне вписывается в механизм фармакокинетики таргетных препаратов, эффект действия которых сопряжен с формированием нормальных физиологических процессов.

Немаловажен вопрос, каким образом реализуется действие Индинола в группе больных гормонозависимым и гормононезависимым РМЖ. Этот фрагмент исследования представлен на рис. 6 и 7.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при гормононезависимом РМЖ в интервале 3 мес практически отсутствует динамика в уровнях экспрессии 2-OHE1 (10,01 и 10,12 нг/мл). Наряду с этим экспрессия 16α-OHE1 снизилась на треть (с 19,02 до 13,13 нг/мл), что увеличило коэффициент соотношения метаболитов с 0,53 до 0,77. Следует признать, что динамика в течение 3-месячного приема высокоочищенного ИЗ в группе больных гормононезависимым РМЖ скромная. Однако результаты 6-месячного приема препарата в корне меняют такую точку зрения. За этот период времени удалось практически в 2 раза увеличить

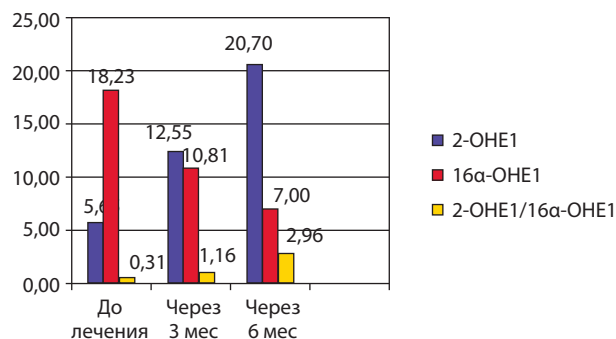


Рис. 7. Средний уровень (нг/мл) и соотношение 2-OHE1 и 16α-OHE1 у больных гормонозависимым РМЖ при приеме Индинола (или Индинола Форто) в динамике

продукцию 2-OHE1 и в 2 раза уменьшить уровень 16α-OHE1, что позволило достигнуть уровня соотношений метаболитов 1,83. В сравнении с данными до начала лечения (0,53) — это более чем 3-кратное увеличение.

Более динамична ситуация в группе больных гормонозависимым РМЖ (рис. 7). Она достаточно ярко проявляется уже после 3-месячного приема препарата. Более чем в 2 раза возрастает уровень 2-OHE1, и этот темп роста сохраняется далее до 6-месячного приема (5,65 → 12,55 → 20,70 нг/мл). Аналогична ситуация по динамике и в отношении 16α-OHE1, только в обратном направлении (18,23 → 10,81 → 7 нг/мл). Все это позволило кардинально изменить соотношение метаболитов с 0,31 до начала приема Индинола до 2,7 (!) по истечении 6-месячного курса.

Заключение

Прогресс молекулярной биологии, эндокринологии в проблеме РМЖ позволил обозначить ряд важных моментов, составляющих гормонозависимую часть его патогенеза. Очевидно, что, блокируя основные каналы поступления сигналов, стимулирующих пролиферацию (а один из путей — гормонозависимый), мы можем рассчитывать на успех в профилактике и лечении этой патологии. Как видим, при всех вариантах РМЖ проявляется эффект корректирующего действия высокоочищенного ИЗ. Наиболее оптимальный эффект проявляется в течение достаточно длительного (не менее 6 мес) применения Индинола. Все это формирует благоприятную перспективу в патофизиологии РМЖ и делает еще один шаг в реализации патогенетической терапии и профилактике рецидивов этого заболевания. Особенно хочется подчеркнуть, что фармакологическая коррекция должна осуществляться на всех этапах лечения, поддерживая соотношение основных метаболитов на уровне безопасных физиологических значений. Появление на российском рынке лекарственного средства на основе ИЗ под торговым наименованием Индинол Форто открывает широкие перспективы в нормализации метаболических нарушений как при гормонозависимых, так и при гормононезависимых формах РМЖ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. Под ред. М.И. Давыдова, Е.М. Аксель. М., 2014. 226 с. [Statistics of malignant tumors in Russia and CIS countries in 2012. Ed. by M.I. Davydov, E.M. Axel. Moscow, 2014. 226 p. (In Russ.)].
2. Рожкова Н.И., Меских Е.В. Оценка эффективности препарата индинол при лечении различных форм мастопатии. Материалы V Всероссийской научно-практической конференции «Организационные медицинские и технические аспекты клинической маммологии». М., 2007. С. 149. [Rozhkova N.I., Mesikh E.V. Evaluation of the efficacy of indinol substance at the treatment of different forms of mastopathy. Materials of the V All-Russian scientific and practical conference "Organizational medical and technical aspects of the clinical mammology". Moscow, 2007. P. 149. (In Russ.)].
3. Crowe J.P. Jr, Gordon N.H., Hubay C.A. et al. Estrogen receptor determination and long term survival of patients with carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1999;173:273–8.
4. White R., Parker M.G., Molekular mechanism of steroid hormone action. *End Related Cancer* 1998;5:1–14.
5. Jordan V.C. Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer. *Cancer Cell* 2004;5:207–13.
6. Frasar J., Danes J.M., Komm B. et al. Profiling of estrogen up- and down-regulated gene expression in human breast cancers cells: insights into gene networks and pathways underlying estrogenic control of proliferation and cell phenotype. *Endocrinology* 2003;144:4562–74.
7. Swaneck G.E., Fishman J. Covalent binding of the endogenous estrogen 16 alpha-hydroxyesterone to estradiol receptor in human breast cancer cells: characterization and intranuclear localization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;85:7831–35.
8. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. М., 2005. [Kiselev V.I., Lyashenko A.A. Molecular mechanisms of the regulation of hyperplastic processes. Moscow, 2005. (In Russ.)].
9. Clemons M., Goss P. Estrogen and risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344(4): 276–85.
10. Segars J.H., Driggers P.H. Estrogen action and cytoplasmic signaling cascades. Part I: membrane-associated signaling complexes. *TRENDS Endocrinol Metab* 2002;13(8): 349–54.
11. Key T.J., Schatzkin A., Willett W.C. et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Publ Health Nutr* 2004;7(1A):187–200.
12. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F.H. Indol-3 carbinol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cells. *Nutr Cancer* 2003;45(1): 101–12.
13. Киселев А.А., Киселев В.И., Северин Е.С. Индол-3-карбинол (Индинол): терапевтические и профилактические эффекты на клетки опухолей молочной железы. *Молекулярная медицина* 2005;2:20–5. [Kiselev A.A., Kiselev V.I., Severin E.S. Indol-3-carbinol (Indinol): therapeutic and prophylactic effects on cells of breast tumors. *Molekulyarnaya meditsina* = *Molecular medicine* 2005;2:20–5. (In Russ.)].
14. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). М., 2007. [Ashrafyan L.A., Kiselev V.I. Tumors of reproductive organs (etiology and pathogenesis). Moscow, 2007. (In Russ.)].
15. Моисеенко В.М. Естественная история роста рака молочной железы. Практическая онкология. Избранные лекции. Под ред. С.А. Тюляндина, В.М. Моисеенко. М., 2004. С. 22–3. [Moiseenko V.M. Natural history of the breast cancer growth. Selected lectures. Ed. by S.A. Tulyandin, V.M. Moiseenko. Moscow, 2004. Pp. 22–3. (In Russ.)].
16. Eibl G., Bruemmer D., Okada Y. et al. Steroidal hormones and proliferation, differentiation and apoptosis in breast cells. *Maturitas* 2004;49(1):16–24.
17. Мельниченко Г.А. Ожирение в практике эндокринолога. *Русский медицинский журнал*. 2001;9(2):82–7. [Melnichenko G.A. Obesity in endocrinologist's practice. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2001;9(2):82–7. (In Russ.)].
18. Walker R.A., Harris A.L., Balslev E. Immunohistochemistry and cancer. Diagnosis. Therapy and prognosis. Corporate Headquarters Denmark, 2004. P. 23.
19. Берштейн Л.М., Зимарина Т.С., Цырлина Е.В. и др. Генетический полиморфизм ферментов стероидогенеза и содержание рецепторов в опухолях репродуктивной системы. *Вопросы онкологии* 2004;50(2):169–73. [Berstein L.M., Zimarina T.S., Tsyrlina E.V. et al. Genetic polymorphism of steroidogenesis enzymes and receptors' content in reproductive system tumors. *Voprosy onkologii* = *Cancer Issues* 2004;50(2):169–73. (In Russ.)].
20. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский медицинский журнал* 2001;9(2):56–60. [Butrova S.A. Metabolic syndrome: pathogenesis, clinic, diagnosis, treatment approaches. *Russkiy meditsinskiy zhurnal* = *Russian Medical Journal* 2001;9(2):56–60. (In Russ.)].
21. Bredlow H.L. Nutrient modulation of female hormone metabolism, modifying breast cancer risk. In: *Functional medicine approaches to endocrine disturbances of aging*. Vancouver, British Columbia: Institute of Functional Medicine Proceedings, 2001.
22. Guilemette C., Belanger A., Lepine J. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyl-transferase enzymes: an overview. *Brest Cancer Res* 2004;6(6):246–54.
23. Rogan E.G., Badawi A.F., Devanesan P.D. et al. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer. *Carcinogenesis (Engl)* 2003;24(4):697–702.
24. Tang S., Han H., Bajic V.B. ERGDB estrogen responsive genes database. *Nucleic Acids Res* 2004;32(Database issue):D533–6.
25. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:427–33.