

МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА: ФОКУС НА МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ

© А.Ф. Веснина^{1*}, Е.Н. Андреева^{1,2}, Ж.А. Ужегова¹¹ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии им. академика И.И. Дедова» Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ВО Российский университет медицины Минздрава России, Москва, Россия

В данном обзоре рассматриваются актуальные представления об этапности развития патологических диспластических процессов в молочных железах, данные обзоров и метаанализов по изучению причин их развития, факторов прогрессирования, риск их дальнейшего влияния на формирование рака молочной железы. Рассматривается использование лекарственного препарата селективного модулятора эстрогеновых рецепторов как этиопатогенетической коррекции существующей у пациентки доброкачественной дисплазии молочных желёз как основной патологической ее причины, так и фактора риска дальнейшей пролиферативной и митотической активности — длительно существующей гиперэстрогении, оценены результаты клинических исследований в реальной клинической практике.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: доброкачественная дисплазия молочных желез; фиброзно-кистозная мастопатия; рак молочной железы; гиперэстрогения; ожирение; мастодиния; выделения из молочных желез.

MAMMARY GLAND: FOCUS ON METABOLIC HEALTH

© Anna F. Vesnina^{1*}, Elena N. Andreeva^{1,2}, Zhanna A. Uzhegova¹¹Endocrinology Research Centre named after academician I.I. Dedov, Moscow, Russia²Russian University of Medicine, Moscow, Russia

This review considers current ideas about the stages of development of pathological dysplastic processes in the mammary glands, data from reviews and meta-analyses to study the causes of their development, factors of progression, the risk of their further influence on the formation of breast cancer. The use of a selective estrogen receptor modulator drug is considered as an etiopathogenetic correction of the patient's existing disease, as its main pathological cause, and a risk factor for further proliferative and mitotic activity — long-term hyperestrogenism, the results of clinical studies in real clinical practice were evaluated.

KEYWORDS: benign breast disease; long-term risk of breast cancer; fibrocystic breast disease breast cancer; hyperestrogenia; obesity; mastodynia; breast discharge.

ОМИКСНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ
КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ РАКА
МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенной онкологической патологией у женщин, сохраняя лидерство в течение последних 5 лет в структуре онкологической заболеваемости и смертности женщин от рака. В 2022 г. в мире было зарегистрировано 2,31 млн новых случаев РМЖ, что составило 11,6% от всех случаев злокачественных новообразований (далее — ЗНО), смертность от РМЖ в 2022 г. — 6,9% от всех случаев смерти от ЗНО [1]. В 2019 г. РМЖ занял второе место после сердечно-сосудистых заболеваний по количеству смертей, потерянных лет жизни и лет жизни с инвалидностью во всем мире.

К сожалению, данная статистика актуальна и для Российской Федерации (РФ): ежегодно заболевает более 70 тысяч россиянок с сохраняющимся темпом ежегодного прироста в 1,8%: в 2018 г. зарегистрировано 70 682 новых случая РМЖ, в 2023 г. — 82 499 новых случаев РМЖ. Средний возраст заболевших женщин — 61,5 года. Кумулятив-

ный риск заболеть РМЖ составляет 6,45, это означает, что каждая седьмая женщина может заболеть РМЖ. РМЖ — это лидирующее ЗНО и в группе женщин в возрастной группе 30–59 лет — 27,5% [2, 3]. В структуре смертности женского населения от ЗНО РМЖ в РФ находится на первом месте, составляя 16,2 % случаев: каждый год от ЗНО молочной железы в РФ умирает более 20 тыс. женщин [2, 3].

Мировая статистика наблюдений свидетельствует о неуклонном росте заболеваемости РМЖ [4], в связи с чем ВОЗ создала концепцию Глобальной инициативы, первая цель которой — снижение смертности от рака молочной железы на 2,5% ежегодно. Данные GLOBOCAN (база данных по надзору за раком, управляемая Международной ассоциацией онкологических регистров IARC) показывают, что в 2022 г. зарегистрировано 2,3 млн новых случаев РМЖ у женщин и 670 000 смертей с существующим ростом ежегодных показателей заболеваемости на 1–5% в значительном количестве стран [1]. В 29 странах, где показатели развития демонстрируют высокий индекс человеческого развития, есть снижение смертности от РМЖ, в 7 из них достигнута цель Глобальной инициативы — снижение смертности на 2,5% в год [2, 3].

*Автор, ответственный за переписку/Corresponding author.



Однако согласно прогнозам мировой статистики в очень большой части стран до 2050 г. ожидается негативный прирост — значительное увеличение числа новых случаев, до 38%, и рост смертности до 68% с наиболее высокими показателями в развивающихся странах, странах с низким индексом человеческого развития. Для противодействия росту заболеваемости и достижения глобальных целей ВОЗ необходимо повысить прогресс в области ранней диагностики и возможности раннего лечения. Надо отметить, что в РФ в последние годы увеличивается количество пациенток, у которых заболевание диагностировано на I–II стадиях [3]. Тем не менее для существенного и стойкого снижения заболеваемости надо влиять на устранение модифицируемых факторов риска [5], достичь этого возможно с помощью просвещения женщин, расширения охвата скрининговыми мероприятиями женщин разных возрастов, выделения групп риска, расширения программ общественного здравоохранения, так как и первичная, и вторичная профилактика оказывает значительное влияние на изменения заболеваемости и смертности от РМЖ.

РМЖ относится к гормонозависимым опухолям. Эндогенным фактором канцерогенеза является общая длительность воздействия эстрогенов, зависящая от возраста менархе и менопаузы, количества овуляций, возраста родов [5]. Кумулятивная заболеваемость показывает, что у одной из восьми женщин в мире разовьется рак молочной железы, однако только 5–10% всех случаев этого рака вызваны генетическими нарушениями, тогда как оставшиеся 90–95% случаев связаны с репродуктивным статусом, общим состоянием здоровья, факторами окружающей среды и образа жизни, 50% случаев РМЖ могут быть объяснены предшествующими пролиферативными заболеваниями молочной железы. Семейный анамнез РМЖ — фактор риска РМЖ, но только от 5 до 10% женщин с РМЖ имеют истинную наследственную предрасположенность. Достаточно большой процент женщин, до 50% больных РМЖ, не имеют значимых факторов риска.

В настоящее время ВОЗ выделяет до 80 факторов риска [6, 7, 8, 9, 10]. К факторам наследственности можно отнести наличие кровных родственников первой степени родства, больных РМЖ; носительство мутантных генов, отвечающих за репарацию ДНК и биосинтез половых гормонов. Значимыми репродуктивными факторами являются: раннее менархе, низкая частота родов, поздние первые роды, отсутствие или короткий период грудного вскармливания, искусственные аборты, высокая рентгенологическая плотность молочных желез в позднем репродуктивном возрасте. Гормональные и обменные факторы риска: гиперэстрогения, гиперпролактинемия, гипотиреоз; гиперпластические заболевания гениталий и гинекологические заболевания, связанные с нарушениями гормонального баланса; ожирение, сахарный диабет, болезни печени. Существенный вклад вносят те особенности, которые объединены под понятием «факторы внешней среды и образа жизни»: питание с избытком насыщенных жиров, калорий, алкоголя, недостатка овощей, пищевых волокон, витаминов (особенно D); депрессия, нарушения сна, работа в ночные смены; сниженная физическая активность. При этом для практикующего врача созданы определенные градации, которые делят пациенток на несколько групп: пациентки, у кого относитель-

ный риск повышен незначительно ($1 < \text{риск} < 2$), — раннее менархе, искусственные аборты, отсутствие родов, поздняя менопауза, употребление алкоголя. Пациентки, имеющие двукратное повышение риска, — женщины, в семейном анамнезе у которых есть родственник первой линии родства с РМЖ, возраст первых родов > 35 лет; женщины с пролиферативными заболеваниями молочной железы без атипических изменений, пациентки с высокой рентгенологической плотностью молочных желез. И особая группа пациенток, для которых риск развития РМЖ повышен значительно, — носительницы мутации генов предрасположенности, пациентки с атипической гиперплазией долькового или протокового эпителия в анамнезе, женщины, подвергшиеся воздействию ионизирующего излучения на область грудной клетки или молочных желез в возрасте до 30 лет [6, 7, 8, 9, 10].

Какова вероятность быть носительницей мутаций генов, предрасполагающих к РМЖ? Заподозрить возможное носительство или предложить обследование на панель генов лучше тем пациенткам, в семейном анамнезе которых есть минимум два случая заболевания РМЖ в возрасте до 50 лет; при наличии в семейной истории случаев двустороннего рака молочной железы у одной и той же родственницы; в одной семье было более чем три случая таких ЗНО, как РМЖ или рак яичников, рак поджелудочной железы и рак предстательной железы у мужчин (родственников первой линии родства (родители, сестры, братья, дети); если в семейной истории были случаи рака молочной железы у мужчин [5].

Гены, мутации в которых ассоциированы с повышенным риском возникновения рака молочной железы: ген *BRCA1* (Breast Cancer Susceptibility gene, type 1), *BRCA2*, *CHEK2*, *NBS1*, *LKB1*, *p53*, *ATM*. В том числе за последнее десятилетие появилась информация о новых данных — мутациях, связанных с развитием РМЖ, — *PALB2* (ОШ 3,83; 95% ДИ 2,68–5,63). Патологические изменения в генах *BARD1*, *RAD51C* и *RAD51D* имеют связь с риском эстроген-рецептор-негативного РМЖ и тройного негативного подтипа РМЖ, мутации в локусах *ATM*, *CDH1* и *CHEK2* связаны с риском эстроген-рецептор позитивного РМЖ [5, 11].

Наследственные мутации генов *BRCA1*, *BRCA2* ответственные за 56–80% рисков развития РМЖ на протяжении всей жизни и, кроме того, за 10–30% рисков развития рака яичников, желудка и толстой кишки. Опухоли, ассоциированные с мутациями *BRCA1* и *BRCA2*, имеют худший прогноз, заболевание развивается в более молодом возрасте [5, 11].

Как уже отмечено выше, более 90% случаев РМЖ — спорадические заболевания. Современное изменение общества, глобализация, технологическое развитие привели к изменению стиля жизни, времени планирования семьи, образа двигательной активности и питания людей. Современный уклад жизни многих женщин оказывает существенный вклад в формирование предрасположенности к РМЖ, о чем необходимо информировать женщин и давать четкие рекомендации по оздоровлению рациона, образа жизни. В рационе современных женщин в значительной степени выросло количество легких углеводов, насыщенных жиров, что играет существенную роль в появлении негативных эпигенетических изменений (гипометилирование ДНК, гиперметилирование промоторной области генов — супрессоров опухолей и аномальную

модификацию гистонов), что может приводить к онкогенезу. Наиболее опасные факторы и ингредиенты рациона, увеличивающие риск РМЖ: трансизомеры жирных кислот (нарушение типичного метаболизма жиров, увеличение уровня атерогенных фракций липидов в крови), инициация и поддержание эндогенного воспаления, дисфункция эндотелия сосудов, увеличение % висцеральной жировой ткани и, соответственно, резистентности к инсулину. Увеличение потребления продуктов с высоким гликемическим индексом — второй по частоте и степени важности фактор питания.

Улучшить результат исходов заболевания РМЖ и повысить выживаемость возможно за счет раннего выявления РМЖ, что невозможно без проведения скрининговых мероприятий с широким охватом женщин. Ожидаемый основной результат — снижение смертности от рака благодаря его раннему обнаружению при полноценном охвате населения, что и было получено при введении европейских программ маммографического скрининга [5, 6]. С целью скрининга массово используются маммография и УЗИ молочных желез. Наиболее выраженным эффектом европейских программ маммографического скрининга было повышение выявления заболевания и снижение смертности от рака молочной железы на 26%, по некоторым данным — до 35% (95% доверительный интервал 13–36%) среди женщин, проходящих регулярный скрининг и наблюдавшихся в течение 6–11 лет.

Маммография (ММГ) рекомендуется всем женщинам, достигшим 40-летнего возраста, но не рекомендуется молодым женщинам в рутинной практике, т.к. ввиду более высокой плотности молочных желез в репродуктивном возрасте информативность ограничена, в том числе воздействие ионизирующего излучения на грудную клетку до 30 лет нежелательно, значимое интенсивное лучевое воздействие может повышать риск возникновения опухолей. Период латентности заболевания длится 10 лет, в то время как повышенный риск сохраняется на протяжении всей жизни.

ММГ — лучший инструмент для выявления ЗНО молочной железы на ранних стадиях [5], когда вовремя начатое эффективное лечение позволяет достичь полного выздоровления. Помимо возможности выявления очагового образования, ММГ представляет ценность в возможности получения количественной градации соотношения структурных элементов молочной железы, соотношения фиброзно-железистого и жирового компонентов ткани молочной железы — показателя ММГ плотности [12]. Именно маммография позволяет выявить один из таких важных факторов и ранних признаков РМЖ, как сгруппированные микрокальцинаты [12, 13]. ММГ объективна для наблюдения за эффективностью лечения: снижение ММГ плотности — показатель эффективности длительного лечения мастопатии. Выявление пациенток с повышенной ММГ плотностью в позднем репродуктивном возрасте формирует группы, требующие наиболее пристального внимания. Нарастание или сохранение высокой ММГ плотности в менопаузе ассоциируется с увеличением риска пролиферативной мастопатии и предраковых изменений (нарушением структуры/морфологии эпителиальной клетки), эпителиально-мезенхимальным переходом, который играет важную роль в опухолевой прогрессии и метастазировании [12, 13].

Чувствительность ультразвуковой диагностики (УЗД) в выявлении новообразований составляет всего 36% [6]. УЗД позволяет различать кистозные и солидные образования, полезна для дифференциальной диагностики образований, первично выявленных на ММГ. УЗД является ценным методом исследования среди женщин с высокой рентгенологической плотностью.

Высокая рентгенологическая плотность молочной железы в позднем репродуктивном возрасте, и в особенности в постменопаузальном периоде, является известным существенным фактором риска РМЖ. Относительный риск РМЖ увеличивается с каждым шагом увеличения плотности груди. Так, по последним данным, наличие чрезвычайно плотной ткани (ACR D) в значительной степени — двукратно — связано с повышенным риском развития рака молочной железы по сравнению с рассеянной плотностью ткани — ACR B [9, 12, 13]. При ACR D значительно увеличивается риск потери опухоли (особенно малых размеров) на снимке на фоне железисто-фиброзной ткани. ACR D статистически достоверно чаще встречается при интервальных раках молочной железы, обнаруживаемых позже, чем через год после скрининга, а также при дольковом раке [5].

Растущее старение населения наряду с неуклонно увеличивающейся распространенностью избыточного веса и ожирения формирует отдельное направление в профилактике РМЖ. Исследование 2019 г. «Глобальное бремя болезней, травм и факторов риска» продемонстрировало, что среди 80 факторов риска ЗНО — высокий ИМТ (≥ 25 кг/м²) был третьим по значимости фактором риска смерти от рака во всем мире после курения и употребления алкоголя [14, 15, 16]. Данные ВОЗ отражают, что 13% населения планеты страдает ожирением, примерно 57% людей страдают от болезней обмена веществ и около 2,8 млн человек ежегодно умирают от болезней, вызванных ожирением.

Оценка данных когортного исследования связи между ИМТ и раком, включающего 185 361 участника, показала, что каждые 5 кг/м² увеличение ИМТ у взрослых ассоциировалось со статистически значимым увеличением риска ЗНО [17]. В популяционном когортном исследовании, основанном на данных первичной медико-санитарной помощи Великобритании (n=3 632 674 человека), ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м²) ассоциировалось со статистически значимым повышенным риском развития рака по сравнению с нормальным ИМТ (18,5–25 кг/м²) — при этом для РМЖ — увеличение на 30%. При увеличении ИМТ на одно стандартное отклонение относительное увеличение риска для рака молочной железы в постменопаузе составило 10%.

В объединенном анализе 20 когортных исследований, включавших 36 297 случаев рака молочной железы среди 1 061 915 женщин, ИМТ на исходном уровне был значимо обратно связан с риском рака молочной железы в пременопаузе и значительно положительно и нелинейно связан с риском рака молочной железы в постменопаузе, в том числе среди женщин, которые никогда не использовали гормональную терапию в постменопаузе (эстрогенрецептор позитивные подтипы (ER +) опухолей) [19].

Наиболее достоверными биологическими механизмами являются изменения циркулирующих уровней

адипонектина и других адипоцитокинов, а также хроническое воспаление низкой степени; повышенный уровень инсулина и инсулиноподобного фактора роста I; и повышенный уровень, и биодоступность половых гормонов, окислительный стресс и изменения в иммунном ответе, отсутствие своевременного апоптоза измененных клеток, иммунологическая толерантность. Также прицельное внимание уделяется изучению новых, до конца еще не установленных биологических механизмов, включающих изменения в микробиоме кишечника и влиянии эстроболома [20].

Ожирение является результатом длительного увеличения потребления энергии по сравнению с ее расходом. В особенности негативную роль играет висцеральное распределение жировой клетчатки, именно висцеральное ожирение связано с метаболическими рисками, с хроническим воспалением низкой степени активности, нарастанием резистентности к инсулину и увеличением уровня инсулина и других факторов роста. При этом в позднем репродуктивном возрасте, в перименопаузальном переходе и ранней постменопаузе создаются все биохимические условия для увеличения как всей жировой клетчатки в теле, но в особенности нарастания именно % висцеральной жировой массы. По данным Питсбургского университета, здоровые женщины в течение первых трех лет постменопаузы прибавляют в весе в среднем 3–5 кг, 20% набирают от 10 кг и более. К 8-му году постменопаузы прибавка в весе в среднем на всю когорту составляет около 6 кг. В немалой степени именно этот факт объясняет повышение риска метаболических нарушений в менопаузе, как следствие — увеличение частоты и скорости развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2 типа (СД2) [11, 23].

Снижение концентрации эстрадиола (E_2) в период менопаузального перехода вызывает увеличение общей жировой массы и массы висцерального жира (даже у стройных женщин), приводя поэтапно к формированию инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, дислипидемии, гипертриглицеридемии, снижению уровня глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПГ), нарушению пуринового обмена и артериальной гипертензии, позже развиваются микроальбуминурия, нарушения в системе фибринолиза и коагуляции [22, 23]. Изменения уровней инсулина, инсулиноподобного фактора роста и эндогенных эстрогенов в жировой ткани женщин с ожирением нарушают баланс между пролиферацией клеток и апоптозом, ожирение сочетается с ослаблением реакций метилирования в связи с развитием стеатоза печени и, возможно, через нарушение адипокиновой регуляции — активности гена катехол-О-метилтрансферазы (COMT), ключевого фермента инактивизации эстрогенов в теле. По мере увеличения ИМТ уровни канцерогенных метаболитов эстрогенов также увеличиваются, уровень 16α -ОНЕ1 положительно коррелирует с показателями липидного обмена, что объясняет предрасположенность к злокачественным новообразованиям у женщин с ожирением. Так, относительный риск РМЖ для ИМТ 30 кг/м^2 — $RR=1,12$; 95% ДИ: 1,01–1,24, а относительный риск РМЖ для ИМТ 35 кг/м^2 — $RR=1,26$; 95% ДИ: 1,07–1,50 [18–20, 22, 23].

Независимо друг от друга различные коллективы авторов при оценке исследований и метаанализов исследований, в которых наблюдались исходы заболевания

у женщин с установленным диагнозом ЗНО показали связь негативных исходов и ожирения (1 метаанализ 43 исследований с 1963 по 2005 г. + мета-анализ исследований, опубликованных с 1996 по 2010 гг.), т.е. женщины, уже имевшие ожирение на момент диагностики ЗНО, имели на 33% более высокий риск смертности, чем женщины с нормальным весом [18–20, 22–23]. Значение ожирения как фактора риска увеличивается с возрастом, особенно после менопаузы. Это продемонстрировано в метаанализе 82 исследований, проведенном в 2014 г., поскольку худшие показатели общей выживаемости среди пациентов с раком груди наблюдались у женщин с более высоким индексом массы тела ($\geq 30,0 \text{ кг/м}^2$). По наблюдениям авторов, поддержание нормального веса снижает риск развития рака груди, улучшает прогноз и уменьшает возможность возникновения осложнений онкологического лечения [24].

Жировая ткань является активным эндокринным органом, который секретирует множество цитокинов (адипокинов). Одним из ключевых является адипонектин, который обеспечивает взаимосвязь между ожирением и резистентностью к инсулину и последующим существованием эндогенного воспаления, уровень адипонектина обратно пропорционален жировой массе, особенно висцеральной. Уровень адипонектина обратно пропорционален риску РМЖ в постменопаузе, независимо от ИМТ или других факторов риска РМЖ. Одновременно рецептор к адипокину AdipoR1 более часто экспрессируется в опухолевой ткани молочной железы, чем в соседних и контрольных тканях. Более высокий риск РМЖ также связан с генетическими вариантами AdipoR1, которые обеспечивают снижение передачи сигналов адипонектина. Помимо высокого риска развития ЗНО, низкий уровень сывороточного адипонектина был связан с более агрессивными фенотипами РМЖ. Адипонектин и некоторые адипоцитокины модулируют ангиогенез, что важно для развития и прогрессирования рака: адипонектин может ингибировать ангиогенез, в то время как лептин действует в синергии с фактором роста эндотелия сосудов, способствуя ангиогенезу [8, 9, 25, 26].

Уровень циркулирующего инсулина и инсулиноподобного фактора роста часто повышены у людей с избыточным весом и ожирением в результате снижения чувствительности к инсулину, вызванного, по крайней мере частично, изменениями уровня адипонектина. Известна прямая взаимосвязь роста инсулина натошак и резистентности к инсулину с повышением окружности талии, ИМТ, соотношением талии и бедер. Подсчитано, что каждый 1 кг/м^2 повышения ИМТ повышает уровень инсулина натошак на 8,5%.

Инсулин — умеренный фактор роста, способствует росту, делению и миграции клеток, но при этом инсулин потенцирует клеточную реакцию на другие, более активные факторы роста (инсулиноподобный фактор роста, фактор роста эндотелия сосудов и тромбоцитарного фактора роста, ИФР, PDGF, VEGF). Инсулин ингибирует апоптоз измененных клеток. У женщин повышенный уровень инсулина способствует синтезу большего количества андрогенов яичниками, снижает количество белка, связывающего половые стероиды, формируя более высокий уровень свободных андрогенов, гиперинсулинемия усиливает активность цитохром-ароматазы

P450, что увеличивает внутритканевое превращение андрогенов в эстрогены. Вследствие этого гиперинсулинемия способствует внутритканевой повышенной концентрации эстрогенов и метаболитов эстрогенов у женщин в постменопаузе. Уровни эстрадиола (E2), эстрона (E1), 16 α -ОНЕ1 и 2-ОНЕ1 в моче у женщин среднего возраста положительно коррелируют с уровнями инсулина [23]. На сегодняшний день подсчитано, что повышение ИМТ на 5 единиц у женщин после наступления менопаузы увеличивает риск рецептор-позитивного РМЖ на 33%. Помимо взаимосвязанной с гиперинсулинемией повышенной продукцией эстрогенов в адипоцитах молочной железы, гиперинсулинемия повышает синтез инсулиноподобного фактора роста-1 и рост эпителиальных клеток, запускает большую активность локальных ренин-ангиотензин-альдостероновых систем, локальное повышение уровня ангиотензина II, что все вместе создает условия для роста новых сосудов, запуска процесса неоангиогенеза, формируя благоприятное микроокружение для опухоли. Также отмечается увеличенная секреция провоспалительных медиаторов и цитокинов [24].

Молочная железа не прекращает подвергаться гормональному влиянию даже в постменопаузе, когда уровень синтезируемых яичниками и циркулирующих половых стероидов значительно снижается, что объясняется наличием в адипоцитах молочной железы всех ферментов, необходимых для интракринального стероидогенеза. 5 α -ароматаза конвертирует циркулирующие предшественники андрогенов в биологически активные формы эстрогенов, основные исходные стероиды для синтеза — производные 5 α -восстановленных андрогенов, особенно дигидротестостерон, являются наиболее мощными. Ожирение и связанная с ним гиперинсулинемия связаны со снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны. У женщин в пери- и постменопаузе высокий ИМТ связан с более высоким уровнем биодоступного эстрадиола и тестостерона. Менделевские исследования демонстрируют, что генетически прогнозируемые более высокие эндогенные уровни общего и биодоступного тестостерона связаны с повышенным риском развития рака тела матки и молочной железы (ER+положительные опухоли).

Наличие заболеваний ОМТ, связанных с пролиферативной активностью, также рассматривается как фактор, связанный с повышенным риском РМЖ в течение жизни. На данный момент молочная железа рассматривается как неотрывный от других органов-мишеней (матка и эндометрий) орган-мишень к действию стероидных гормонов, что обуславливает единство протекающих механизмов, т.е. процессы, происходящие в молочных железах, находятся в тесной взаимосвязи с функцией репродуктивной системы, соответственно, наличие гормон-зависимых пролиферативных заболеваний ОМТ будет существенно повышать вероятность развития пролиферативной патологии молочных желез [5].

Значительное количество работ демонстрируют наличие такой связи: согласно исследованию от 2015 г. доброкачественная дисплазия молочных желез (ДДМЖ) присутствует у больных эндометриозом в 89,6% случаев: диффузная фиброзно-кистозная мастопатия (ФКМ) — 66,4%, узловая — 23,2% случаев [27]. В исследовании Т.Т. Тагиевой было отмечено, что сочетание фиброз-

но-кистозной мастопатии с миомой матки встречается у 86% больных, с генитальным эндометриозом достигает 90%, при гиперплазии эндометрия встречается у 60,5% пациенток, при синдроме поликистозных яичников (СПЯ) ФКМ выявляется у каждой четвертой пациентки. В различные сроки 5-летнего диспансерного наблюдения у 12% больных с непролиферативной формой узловой мастопатии возникают пролиферативные изменения в молочных железах. При сочетании узловой мастопатии с внутренним эндометриозом и/или миомой матки частота дальнейшей пролиферации достоверно выше, чем в отсутствие гинекологической патологии, и составляет соответственно 14,7 и 4% [20]. В проспективном европейском исследовании, где изучалось развитие заболеваний молочных желез у 76 393 женщин с эндометриозом, было отмечено умеренное повышение риска ДДМЖ (ОР: 1,33, 95% ДИ: 1,09–1,63). Эндометриоз характеризовался повышенным риском как непролиферативных форм ДДМЖ, так и пролиферативных, который чаще наблюдался у пациенток, не реализовавших репродуктивную функцию (ОР: 1,50, 95% ДИ: 1,12–2,03) [21].

В исследовании Т.В. Овсянниковой (2010 г.) у женщин с ДДМЖ почти в 2 раза чаще диагностировались миома тела матки и/или генитальный эндометриоз, (51,5% против 28,2%), в 6 раз чаще диагностировались воспалительные заболевания органов малого таза (41% против 6,5%), в 2,5 раза чаще отмечалась хроническая ановуляция (7,5 и 3,2% соответственно).

В исследовании Е.Н. Байлюк, 2010 г., также отмечается, что универсальность механизмов эстрогенозависимой пролиферации в органах-мишенях репродуктивной системы, например при миоме матки, может определять наличие пролиферативных заболеваний МЖ и может служить клиническим маркером пролиферативных форм ФКМ. У пациенток с миомой матки наиболее определяется сочетание: 1) в 58% с пролиферативными формами ФКМ; 2) в 34,7% с непролиферативными формами ФКМ; 3) у 4% пациенток при включении в исследование был выявлен РМЖ [22]. У пациенток с лейомиомами матки в молочных железах в 2 раза увеличено количество очагов с высокой активностью пролиферации и апоптоза эпителия, у таких женщин двукратно увеличен индекс Гейла для 5 лет и 3-кратно на всю жизнь, что приводит к повышению относительного риска развития рака молочной железы по сравнению с таковыми у пациенток без миомы матки [8].

Данные больших когортных исследований и исследований типа «случай-контроль» также свидетельствуют о повышении риска: женщины с эндометриозом имеют повышенный риск РМЖ (ОР, 1,082; 95% ДИ, (1,001–1,169) и повышенный риск рака эндометрия (ОР, 1,662; 95% ДИ, (1,148–2,407). Эндометриоз был связан с более высоким риском развития ЗНО яичников, щитовидной железы и умеренно (на 4% выше) с РМЖ (SRR=1,04, 95% ДИ=1,00–1,09; n=20 исследований).

Длительно существующий дисбаланс — повышенный уровень эстрогенов и/или сниженный уровень прогестерона, дисфункция иммунной системы, приводящая к нарушению регуляции клеточной пролиферации, является основным провоцирующим фактором развития лейомиомы матки и некоторых видов рака. Менделевский анализ показал увеличение риска РМЖ у пациенток

с лейомиомой матки на 7% (ОШ=1,07, 95% ДИ: 1,02–1,11, $p=0,002$). Серия исследований демонстрирует, что женщины с высоким уровнем эстрогенов имели значительно более высокую распространенность рака яичников, рака молочной железы и опухолей головного мозга, что подтверждает теоретические исследования о том, что гормональная стимуляция может способствовать развитию этих злокачественных новообразований [32].

Овсянникова Т.В. при оценке степени выраженности структурных изменений в тканях молочной железы у пациенток с различным овуляторным статусом также демонстрирует корреляцию выраженности патологии молочных желез с наличием пролиферативных гинекологических заболеваний, даже с наличием регулярной овуляции [30]. У пациенток с регулярным менструальным циклом при эндометриозе, миоме матки, ВЗОМТ — наиболее выраженные патологические изменения по типу железистой гиперплазии и узловых образований в МЖ, второе место по выраженности гиперпластических процессов МЖ имеет группа пациенток с хронической ановуляцией при гиперандрогении овариального генеза (СПЯ), пациентки с олигоменореей и регулярным ритмом менструаций на фоне умеренной гиперэстрогении имеют умеренную патологию молочных желез. Гиперпролактинемия различного генеза у пациенток связана с умеренно выраженными изменениями в молочных железах. При функциональной гипоталамической аменорее у пациенток в большинстве случаев имеются гипопластические изменения молочных желез.

ОМИКСНЫЕ ПРЕДПОСЫЛКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЕ, ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ДИСПЛАЗИИ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

ДДМЖ — группа полиэтиологических заболеваний (преимущественно гормонозависимых по своей природе), эндогенным фактором в большинстве случаев являются длительность воздействия эстрогенов, дисрегуляция нервной системы, дисбаланс микронутриентов. Пик заболеваемости ДДМЖ приходится на возраст 30–50 лет. Фиброзно-кистозная болезнь МЖ является наиболее распространенным типом ДДМЖ [5].

Влияние существующей у пациентки ДДМЖ часто недооценивается как фактор, неразрывно связанный с риском формирования предпосылок для онкопроцесса молочной железы. ДДМЖ, в особенности пролиферативные формы, пролиферация с атипией, достоверно повышает вероятность РМЖ. В метаанализе более 40 эпидемиологических ретроспективных и проспективных исследований [23] отмечается взаимосвязь ДДМ с риском РМЖ. Большая группа исследователей демонстрирует, что значительное снижение бремени рака могло бы быть связано с должным лечением ДДМЖ, особенно пролиферативных ее форм. У мастопатии и РМЖ общие факторы риска; патогенез мастопатии и РМЖ имеет общие черты, ключевую роль играет относительная или абсолютная хроническая гиперэстрогения; при мастэктомии в связи с РМЖ в тканях МЖ часто обнаруживают морфологические проявления мастопатии и предраковые изменения; у больных РМЖ чаще была предшествующая мастопатия. Наличие ДДМЖ является фактором риска развития

РМЖ: доброкачественные пролиферативные заболевания с атипией или без нее увеличивают риск развития злокачественной патологии МЖ в 1,70, при атии — в 3,93 раза.

В известном длительном исследовании [8] наблюдения за женщинами с предшествующими заболеваниями кумулятивный риск РМЖ зависит от типа ДДМЖ — не-пролиферативной, пролиферативной формы, наличия пролиферации с атипией. Так, у женщин с ДДМЖ с атипический гиперплазией преобладают ипсилатеральные раковые заболевания по отношению к стороне доброкачественной биопсии (90 ипсилатеральных против 48 контралатеральных, $p=0,070$). Медиана времени до РМЖ составила 10,9 лет для группы пролиферации без атии и 11,2 года для женщин без пролиферации ($p=0,053$). У женщин с атипичной гиперплазией время до DCIS было значительно короче (медиана 4,5 года), чем при инвазивном раке (медиана 9,1 года), что согласуется с возможным путем прогрессирования. При стратификации отмечается, что связь между степенью атии и риском развития РМЖ обусловлена типом атии, а не степенью, риск, связанный с атипичной дольковой гиперплазией, выше, чем риск диагностирования атипичной протоковой гиперплазии.

В каждом менструальном цикле в молочной железе происходят последовательные волнообразные процессы пролиферации и апоптоза. Ключевым состоянием при ДДМЖ является хроническая гиперэстрогения. Эстрогены вызывают пролиферацию протокового альвеолярного эпителия и стромы, что в том числе приводит к обтурации протоков и формированию кист. Прогестерон, напротив, противодействует этим процессам, обеспечивает дифференцировку эпителия и прекращение митотической активности [5]. Здоровое состояние молочной железы будет зависеть от уравновешенных внутритканевых уровней E2 и P4, которые зачастую отличаются от сывороточных концентраций гормонов в 2–20 раз, что связано с внутритканевым стероидогенезом, происходящим непосредственно в ткани молочной железы. Абсолютная или относительная гиперэстрогения, недостаток продукции, резистентность рецепторов прогестерона, короткая ЛФ, которая может усугубляться изменениями, связанными с гиперпролактинемией, дефицитом 25-(ОН)D, последовательно приводят к пролиферации эпителия протоков, увеличению длины и числа протоков, отеку и гиперплазии внутридольковой соединительной ткани, обструкции протоков, сопряжены с повышенным внутритканевым уровнем воспалительных цитокинов, что в итоге приводит к расширению альвеол с трансформацией в кистозные полости, а это для пациентки будет проявляться избыточным нагрубанием, болями, выделениями из соска [6, 20]. В последующем, при длительно сохраняющейся гиперэстрогении на фоне не спадающей повышенной активности синтеза эстрогенозависимых генов клеточного роста и постепенного длительного влияния канцерогенов и ксенобиотиков, происходит пролиферация аномальных клеток, отсутствие апоптоза измененных клеток. Процесс зачастую поддерживается существующей гиперпролактинемией, в том числе функционального генеза. Пролактин увеличивает содержание ER в ткани молочных желез, повышает чувствительность клеток к действию эстрадиола,

усиливает скорость роста эпителиальных клеток, повышает васкуляризацию тканей.

Дефицит прогестерона создает все условия для патологической клеточной пролиферации в ткани молочной железы: активации всех трех сигнальных путей клеточной пролиферации, патологического неоангиогенеза, нарушения контроля клеточного цикла, подавления апоптоза патологических клеток [14].

Распространенной теорией зарождения опухоли является генотоксическая теория: длительное воздействие токсинов любого происхождения может повреждать ДНК клетки, наличие промитогенных мутаций ДНК при поддержке естественных регуляторов пролиферации — эстрогенов создает базу для формирования опухолевого процесса. Эндогенные и экзогенные эстрогены стимулируют размножение нормальных клеток, увеличение числа клеточных делений повышает вероятность случайных генетических повреждений. При накоплении 3–7 подобных мутаций, не ликвидированных иммунной системой, эстрогенозависимая пролиферация трансформированных клеток приводит к развитию опухоли, которая поддерживается избыточной гормональной стимуляцией. Дефицит метилирования эстрогенов лежит в основе гиперактивации эстроген-опосредованного клеточного деления. Патологический рост в эстрогенозависимых тканях определяется не самим уровнем эстрогенов, а нарушением баланса его метаболитов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации [8]. Обкрадывание процесса метилирования ДНК приводит к пассивности генов супрессоров опухолевого роста, а также гена *COMT* (Катехол-О-метилтрансферазы), ответственного за полную инактивацию эстрогенов. Биотрансформация эстрогена и эстрадиола приводит к образованию производных катехина, таких как 4-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрадиол, 2-гидроксиэстрон и 4-гидроксиэстрон, которые считаются канцерогенными продуктами метаболизма, в то время как 2-метоксиэстрогены считаются антипролиферативными и защищающими от канцерогенеза, метаболит 16 α -ОНЕ1 способен ковалентно связываться с ER, ядерными белками-гистонами и с ДНК, в результате чего происходит пролонгирование эстрогенной активности (эстроген-зависимого пролиферативного сигнала), а также инициация генотоксических повреждений ДНК, являясь, таким образом, сильным канцерогеном для клеток-мишеней. 2-ОНЕ1 не влияет на пролиферацию клеток — напротив — при соединении с рецептором защищает от связывания с ним более агрессивных форм эстрогенов, в то время как 16 α -ОНЕ1 наоборот стимулирует клеточный рост и является агонистом эстрогена, может ковалентно необратимо связываться как с локусами эндоплазматического ретикула, так и с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов. Изучение этих метаболитов выявило значимую связь между уровнем 16 α -ОНЕ1 и риском развития опухолей в эстроген-зависимых тканях. Тогда как при повышении уровня 2-ОНЕ1 наблюдалась тенденция к гибели опухолевых клеток и профилактике их дальнейшего образования [5].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что для поддержания нормального здорового баланса как у пре-, так и у постменопаузальных женщин необходимо,

чтобы концентрация 2-ОНЕ1 превышала концентрацию 16 α -ОНЕ1 минимум в два раза. При понижении соотношения 16 α -ОНЕ1 над 2-ОНЕ1 статистически значимо возрастает риск возникновения РМЖ [13]. В случае повышенного содержания 16 α -гидроксиэстронов патологические пролиферативные процессы в гормон-зависимых органах и тканях многократно усиливаются. Таким образом, на настоящий момент установлено, что соотношение метаболитов эстрадиола 2-ОНЕ1/16 α -ОНЕ1 является универсальным биологическим маркером определения риска и прогноза развития опухолей в эстроген-зависимых органах [8, 10].

В ткани РМЖ обнаружена значимая интенсификация процессов метаболизма эстрогенов:

- у женщин репродуктивного возраста уровень 2-ОНЕ1 возрос в 6,4 раза, а 16 α ОН-Е1 — в 16,7 раза;
- у перименопаузальных женщин содержание 2ОН превышало норму в 6 раз, а 16 α ОН-Е — в 17,3 раза;
- у менопаузальных содержание 2ОНЕ — в 6,8 раза, а 16 α ОНЕ1 — в 11 раз по сравнению с интактной тканью молочной железы, полученной в ходе редукции. В опухолевой ткани РМЖ отмечено снижение коэффициента 2ОНЕ/16 α ОН-Е1: в постменопаузе в 1,6 раза, в пременопаузальном и репродуктивном возрасте — в 2,5–2,9 раза [11].

Самым частым клиническим проявлением ДДМЖ является масталгия, ее испытывают примерно 60–75% женщин репродуктивного возраста в разные периоды жизни. Большинство женщин, длительно испытывающих напряжение и боль, отмечают негативное воздействие данного состояния на свою трудовую, физическую активность и эмоциональное состояние, половую жизнь, боятся недиагностированных онкологических заболеваний в молочной железе, у них постепенно развивается астенизация, повышается риск депрессивных состояний. Масталгия не является маркером раковой трансформации, но может служить показателем гормональных нарушений [16]. Риск РМЖ увеличивается только при длительной, более двух лет течения, продолжительности существования масталгии. Циклическая масталгия встречается чаще ациклической, характерна для раннего репродуктивного возраста, связана с функциональными изменениями ткани в лютеиновую фазу цикла, часто беспокоит вместе с синдромом предменструального напряжения, диспептическими явлениями, самостоятельно купируется с началом менструации [5].

При обращении пациентки с ДДМЖ требуется проведение обследования согласно клиническим рекомендациям «Доброкачественная дисплазия молочной железы», 2024 г.

Помимо направления на обследование, необходим тщательный осмотр пациентки для исключения объемных пальпируемых образований, изменения внешнего вида молочной железы, состояния кожи, ареолы или соска. Рак молочной железы обычно проявляется в виде уплотнения в молочной железе, как правило безболезненного. До 90% новообразований молочной железы имеют доброкачественную природу, например, фиброаденоматоз, кисты и фиброзно-кистозные изменения. Однако при обнаружении включения в молочной железе, особенно если оно неподвижно, твердое, каменистое, неправильной, бугристой формы («шип»),

стоит насторожиться в отношении выявления узла онкологической природы. Также опасны любые изменения формы и размера груди: безболезненные изменения кожи, включая локальные покраснения, втяжения, ямочки, потеря рисунка, язвы, нехарактерный розовый цвет кожи; изменения сосков и ареолы: плотное втяжение, выворачивание, выделения, мокнущие безболезненные язвочки.

Несмотря на распространенное среди клиницистов и обывателей мнение, боль в груди без других признаков сама по себе редко является проявлением рака молочной железы. Доброкачественные образования обычно не вызывают изменений кожи и часто являются гладкими, подвижными и хорошо ограниченными. Тем не менее фиброаденомы и напряженные кисты — часто твердые и плотные на осмотре.

При обследовании женщин врач руководствуется унитарной для всех исследований молочных желез описательной классификацией «Системы данных результатов визуализации молочных желез» (BI-RADS — Breast Imaging-Reporting and Data System). При результатах BI-RADS 1 или 2 пациентку наблюдает, назначает терапию врач акушер-гинеколог, при BI-RADS 4–6 — врач-онколог. При BI-RADS 0 или 3 необходима консультация онколога с определением тактики ведения.

При исключении ЗНО женщины с ДДМЖ находятся под наблюдением врача — акушера-гинеколога, который оказывает медицинскую помощь с учетом сопутствующей гинекологической патологии. Акушер-гинеколог назначает терапию только пациенткам с диффузными формами ДДМЖ. Задачами лечения являются: нормализация баланса половых гормонов; уменьшение гиперэстрогении как на системном уровне, так и на уровне рецепторного аппарата клеток в ткани МЖ; подавление процессов избыточной пролиферации железистого эпителия МЖ, нормализация обменных процессов, борьба со влиянием стресса на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось.

ПЕРСПЕКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Одно из эффективных средств лечения, которое отвечает большинству поставленных задач — препарат «Индолкарбинол», включенный в клинические рекомендации, Индинол Форто. Этот препарат неоднократно подтверждал свою эффективность в клинических исследованиях с различным дизайном и разрешен для применения с 18 лет, рекомендуется взрослым женщинам для лечения циклической масталгии при ДДМЖ.

Индолкарбинол является уникальным универсальным корректором патологических пролиферативных процессов в органах женской репродуктивной системы (действует и как антиэстроген, и как антипролиферативный фактор), что связано и со способностью данного соединения блокировать все основные (гормон-зависимые и гормон-независимые) пути трансдукции внутриклеточных сигналов, стимулирующих клеточный рост (уменьшает потенциал клеточной пролиферации, конкурируя с активными эстрогенами за связывание с ER и стимулируя образование 2-ОНЕ1, метаболита эстрогена с антипролиферативными свойствами, через уси-

ление экспрессии изоформы цитохрома P450 CYP1A1, гидроксимирующей эстрон); а также индуцировать избирательный апоптоз (программированную клеточную гибель) опухолевых клеток (связываясь с арилуглеводородными рецепторами); уменьшать тканевое воспаление за счет снижения уровня интерлейкина IL6, что приводит к супрессии циклооксигеназы 2-го типа и синтеза провоспалительных простагландинов; оказывать анальгезирующий эффект, бороться с оксидативным стрессом и модулировать нормальный иммунный процесс в МЖ.

Индолкарбинол является уникальным веществом, т.к. оказывает противодействие гиперпластическому, в том числе опухолевому процессу практически на всех его уровнях: геномном (активация опухоль-супрессорных генов и супрессия генов, стимулирующих онкогенез), молекулярном (блокировка пролиферативных сигналов на всем их протяжении — от рецепторов до ядерных белков и ДНК) и надмолекулярном (торможение процессов клеточной миграции и инвазии).

Способность тормозить эстрогенозависимую активность открывает широкие перспективы для совместной терапии ДДМЖ и гиперпластических процессов в органах репродуктивной системы (миометрий, эндометрий, экзо- и эндоцервикс), что подтверждается данными различных исследований *in vitro* и некоторых исследований *in vivo*.

Индолкарбинол является перспективным средством для восстановления метаболических процессов в жировой ткани, т.к. во многих исследованиях *in vitro* и *in vivo* значительно влиял на снижение массы тела, накопление жира и инфильтрацию макрофагов в жировой ткани, улучшал толерантность к глюкозе, снижал уровень глюкозы, инсулина и липидов в крови, ингибировал накопление липидов в клетках, подавлял экспрессию генов *сиртуин 1 (SIRT1)*, *C/EBPα*, *PPARγ2* и *aP2*, которые тесно связаны с дифференцировкой адипоцитов. При употреблении женщинами с избыточной массой тела в пременопаузе Индолкарбинола значительно повышалось соотношение метаболитов эстрогенов 2ОНЕ1 в моче к 16αОНЕ1 (что связано с повышением эстроген-2-гидроксимирирования; значения были аналогичны таковым у женщин с нормальным весом). Индолкарбинол может быть рассмотрен как перспективное средство для лечения и профилактики ожирения и связанных с ним заболеваний у людей, особенно это ценно для женщин с ДДМЖ и избыточной массой тела.

Индинол Форто — лекарственный фармацевтический препарат с зарегистрированным международным непатентованным названием, обладает стабильностью эффекта, не является экстрактом лекарственного растения, его нельзя приравнивать к биологически-активным добавкам (БАДам). Принимается курсами, внутрь, 2 раза в сутки по 200 мг. Суточная доза препарата составляет 400 мг. Капсулы принимают перед едой. Длительность курса лечения — 6 месяцев.

Эффективность Индинол Форто была продемонстрирована в различных клинических исследованиях с участием женщин разного возраста, различными данными гинекологического анамнеза и ИМТ. Индинол Форто подавляет индукцию эстрогензависимых генов и чрезмерную клеточную эстрогензависимую стимуляцию, вызывает избирательную гибель клеток молочной железы

с аномальной пролиферативной активностью, блокирует цитокиновые механизмы, стимулирующие патологический клеточный рост в тканях молочной железы, нормализует баланс метаболитов эстрогенов.

В 2010–2012 гг. в РФ было проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование препарата Индинол® Форто. Препарат назначался в дозе 400 мг/сут в течение 6 мес. пациенткам с циклической мастодинией на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (n=156 женщин, возраст 20–45 лет). По данным исследования через 6 месяцев у 84% пациенток было отмечено купирование боли и нагрубание молочных желез, 89% пациенток (согласно УЗИ), уменьшение и стабилизация размеров кист, у 82% пациенток была зарегистрирована нормализация соотношения 2-OHE1/16α-OHE1 [27].

Исследование «АФРОДИТА» проводилось в 9 исследовательских центрах Российской Федерации в 2022–2023 годах, в нем принимали участие 100 женщин репродуктивного возраста (старше 18 лет) с ДДМЖ, которые получали Индолкарбинол на протяжении 6 месяцев по 200 мг 2 раза в день. Целью исследования было оценить влияние препарата на течение циклической масталгии на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы (фиброзно-кистозной болезни) в условиях рутинной клинической практики. Результаты показали значимое уменьшение болевого синдрома через 3 и через 6 месяцев лечения, значимое уменьшение суммарного размера кист по данным УЗИ и маммографии; значимое уменьшение доли женщин с расширенными протоками МЖ к окончанию 3 месяцев наблюдения. Препарат Индолкарбинол — единственный негормональный лекарственный препарат с доказанным влиянием на структуру ткани молочных желез по результатам оценки BI-RADS [28].

В открытом наблюдательном исследовании с участием 164 женщин 18–35 лет с ДДМЖ (фиброзно-кистозной мастопатией) и избыточным весом пациентки были разделены на 2 группы. Первая в течение 6 месяцев получала Индолкарбинол 200 мг 2 раза в день, вторая группа получала данный препарат совместно с индивидуальной диетотерапией. Было отмечено достоверное улучшение показателей УЗИ МЖ в обеих группах, в том числе при применении в монотерапии Индолкарбинола, а также улучшение клинической и диагностической выраженности заболевания и повышение качества жизни пациенток с более выраженной положительной динамикой показателей во второй группе [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ключевые звенья патогенеза ДДМЖ — патологический рост и повышенная митотическая активность кле-

ток эстрогенозависимых тканей. Наряду с нарушением процессов апоптоза измененных патологических клеток эти состояния развиваются и поддерживаются на фоне хронического дефицита прогестерона, опосредуются патологическим влиянием абсолютной/относительной гиперэстрогении, в том числе при нарушении баланса метаболитов эстрогенов, накоплением и преобладанием пролиферативного 16-α-OHE₁ над физиологическим 2-OHE₁. Многообразие болезней и эндокринных состояний, приводящих одновременно и к дефициту прогестерона и нарушению баланса метаболитов эстрогенов, определяет высокое распространение ДДМЖ в популяции и создает все условия для возможного развития пролиферативных форм ДДМЖ, что является фактором риска прогрессирования патологического состояния и перехода в онкологический процесс. Эндогенная продукция эстрогенов связана с риском рака молочной железы у женщин в постменопаузе, ключевым фактором является интрамаммарный синтез эстрогенов в жировой ткани из неактивных предшественников андрогенов на фоне ожирения. Ожирение является независимым фактором риска РМЖ как в пременопаузе, так и в постменопаузе, связано с повышенным риском развития ER+ РМЖ в постменопаузе и ER-/PR- РМЖ в пременопаузе. Лечение ожирения — эффективный вклад в профилактику развития РМЖ.

Использование для коррекции ДДМЖ селективного модулятора рецептора эстрогенов, Индолкарбинола, помимо высокой клинической эффективности лечения мастодинии, фиброзно-кистозной болезни, будет оказывать целевое патогенетически обоснованное профилактическое влияние на ключевые сигнальные пути долгосрочного риска развития РМЖ, контролирующие различные клеточные события, включая рост, пролиферацию, дифференцировку клеток, воспаление, апоптоз и иммунитет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Веснина А.Ф. — существенный вклад в получение и анализ данных, написание статьи; Андреева Е.Н. — существенный вклад во внесение в рукопись существенной правки с целью повышения научной ценности статьи; Ужегова Ж.А. — существенный вклад в получение и анализ данных.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Southey MC, Winship I, Nguyen-Dumont T. PALB2: research reaching to clinical outcomes for women with breast cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016;14(1):9. doi: <https://doi.org/10.1186/s13053-016-0049-2>
2. Kolak A, Kamińska M, Sygit K, et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. *Ann Agric Environ Med.* 2017;24(4):549-553. doi: <https://doi.org/10.26444/aaem/75943>
3. Bodewes FTH, van Asselt AA, Dorrius MD, Greuter MJW, de Bock GH. Mammographic breast density and the risk of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Breast.* 2022;66:62-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.09.007>
4. Ghosh K, Vierkant RA, Frank RD, Winham S, Visscher DW, et al. Association between mammographic breast density and histologic features of benign breast disease. *Breast Cancer Res.* 2017;19(1):134

5. Reeves GK, Pirie K, Beral V, Green J, Spencer E, Bull D. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007;335(7630):1134. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.39367.495995.AE>
6. Raglan O, Kalliala I, Markozannes G, Cividini S, Gunter MJ, et al. Risk factors for endometrial cancer: An umbrella review of the literature. *Int J Cancer*. 2019;145:1719–30
7. Zhao H, Yang H, Li Z, Ge Z, Zhou M, Li L, He J. Urine levels of estrogen and its metabolites in premenopausal middle-aged women with different degrees of obesity and their correlation with glucose and lipid metabolism. *Heliyon*. 2023;9(11):e22362
8. Байлюк Е.Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки // *Ж. акуш. и жен. болезн.* — 2010. — №1 — С. 98-105 [Baylyuk E. N. Clinicomorphologic features of proliferative processes in mammary gland of patients with uterine myoma/ E. N. Baylyuk // *Journal of Obstetrics and Women's diseases*. Issue 1. — 2010. — T. LIX. — pp. 98-105.]
9. Zhao C, Shang A, Wu H, Li Q, Peng L, Yue C. Causal relationship between genetically predicted uterine leiomyoma and cancer risk: a two-sample Mendelian randomization. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Aug 29;15:1429165. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2024.1429165>
10. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез у женщин с гинекологическими заболеваниями. // *Акушерство, гинекология и репродукция*. — 2010. — Т.4. — №2. — С. 28-32 [Ovsyannikova T.V., Abilities of therapy for dyshormonal mammary gland pathology in females with gynecological diseases / *Obstetrics, gynecology and reproduction*. — 2010. — Vol.4. — No. 2. — pp. 28-32]
11. Collins LC, Aroner SA, Connolly JL, Colditz GA, Schnitt SJ, Tamimi RM. Breast cancer risk by extent and type of atypical hyperplasia: An update from the Nurses' Health Studies. *Cancer*. 2016;122(4):515-20. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29775>
12. Visscher DW, Frost MH, Hartmann LC, Frank RD, Vierkant RA, et al. Clinicopathologic features of breast cancers that develop in women with previous benign breast disease. *Cancer*. 2016;122(3):378-85. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.29766>
13. Ruan X, et al. The ratio of the estradiol metabolites 2-hydroxyestrone (2-OHE1) and 16 α -hydroxyestrone (16-OHE1) may predict breast cancer risk in postmenopausal but not in premenopausal women: two case-control studies. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291(5)
14. Zhao H, Yang H, Li Z, Ge Z, Zhou M, Li L, He J. Urine levels of estrogen and its metabolites in premenopausal middle-aged women with different degrees of obesity and their correlation with glucose and lipid metabolism. *Heliyon*. 2023;9(11):e22362
15. Harvie M, et al. Randomised controlled trial of intermittent vs continuous energy restriction during chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(8):1157-1167
16. Краснопольская К.В., Балан В.Е., Ершова И.Ю., и соавт. Масталгия при бесплодии: поиск дополнительных возможностей терапии // *Гинекология*. — 2021. — №4 [Krasnopol'skaya KV, Balan VE, Ershova IYu, Skorik EO, Malygin SE, Orazov MR, Toktar LR, Lagutina EV. Mastalgia in infertility: search for additional possibilities of therapy. *Gynecology*. 2021;23(4):354–363]. doi: <https://doi.org/10.26442/20795696.2021.4.201084>
17. Сметник В.П., Гависова А.А., Билак Н.П., Друх В.М. Эффективность индолкарбинола при циклической мастодинии. // *Проблемы репродукции*. — 2013. — №5. — С. 49-53. [Smetnik V.P., Gavisova A.A., Bilak N.P., Drukh V.M. Indolecarbinol efficacy for mastalgia treatment. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2013;(5):49-53.]
18. Amarakoon D, Lee W-J, Tamia G, Lee S-H. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2023;14(1):347-366. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531>
19. Вандеева Е.Н., Протасова А.Э., Раскин Г.А., Ярмолинская М.И. Морфологические особенности доброкачественной дисплазии молочной железы у женщин с эндометриоз-ассоциированным бесплодием // *РМЖ. Медицинское обозрение*. — 2018. — № 10. — С. 22–25 [Vandeeva E.N., Protasova A.E., Raskin G.A., Yarmolinskaya M.I. Morphological features of benign mammary dysplasia in women with endometriosis-associated infertility // *RMJ. Medical Review*. 2018. № 10. P. 22–25.]
20. Тагиева, Тарана Теймур кызы. Фиброзно-кистозная болезнь молочных желез в практике гинеколога: диагностика, прогнозирование, тактика ведения: автореф. дис. ... доктора медицинских наук: 14.00.01 / Тагиева Тарана Теймур кызы; [Место защиты: Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН]. — Москва, 2009. — 46 с. [Tagieva, Tarana Teymur kyzy. Fibrocystic breast disease in gynecologist's practice: diagnosis, prognosis, management tactics: abstract of the dissertation... Doctor of Medical Sciences: 14.00.01 / Tagieva Tarana Teymur kyzy; [Place of protection: Scientific Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of the Russian Academy of Medical Sciences]. — Moscow, 2009. — 46 p.]
21. Farland L V., Tamimi RM, Heather Eliassen A, et al. A prospective study of endometriosis and risk of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;159(3):545-552. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-016-3957-y>
22. Байлюк, Е. Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки : диссертация ... кандидата медицинских наук : 14.00.01 / Байлюк Евгений Николаевич; [Место защиты: ГУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии РАМН»]. - Санкт-Петербург, 2008. - 117 с. : 31 ил. [Baylyuk, E. N. Clinical and morphological features of proliferative processes in the mammary gland in patients with uterine fibroids : dissertation... Candidate of Medical Sciences : 14.00.01 / Bailyuk Evgeny Nikolaevich; [Place of defense: State Institution «Scientific Research Institute of Obstetrics and Gynecology of the Russian Academy of Medical Sciences»]. - Saint Petersburg, 2008. - 117 p. : 31 ill.]
23. Dyrstad SW, Yan Y, Fowler AM, Colditz GA. Breast cancer risk associated with benign breast disease: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;149(3):569-575. doi: <https://doi.org/10.1007/s10549-014-3254-6>
24. Travis RC, Key TJ. Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*. 2003;5(5):239. doi: <https://doi.org/10.1186/bcr628>
25. Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Содержание метаболитов эстрогена в периферических жидкостях и тканях у женщин, больных раком молочной железы, разного возраста и репродуктивного статуса // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — № 7-2. — С. 319-323 [Kit O.I, Franciync E.M., Bandovkina V.A., Shatova Y.S., Komarova E.F., Vereskunova M.I., Kuchkina L.P. Estrone's metabolites content in the peripheral liquids and tissues among the patients with breast cancer of different ages and reproductive state. *Fundamental research*. №7, 2013]
26. Amarakoon D, Lee W-J, Tamia G, Lee S-H. Indole-3-Carbinol: Occurrence, Health-Beneficial Properties, and Cellular/Molecular Mechanisms. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2023;14(1):347-366. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-060721-025531>
27. Киселев В.И., Сметник В.П. и др. Индолкарбинол — метод мультитаргетной терапии при циклической мастодинии. // *Акушерство и гинекология*. — 2013. — №7. — С. 56–62 [Kiselev V.I., Smetnik V.P., Suturina L.V. Indolcarbinol (Indinol Forto) — a method of multitarget therapy with cyclic mastodynia. *Obstetrics and gynecology*. 2013;7:56–62].
28. Ашрафян Л.А., Рожкова Н.И., Прокопенко С.П., с соавт. Влияние препарата индолкарбинола на течение циклической масталгии на фоне доброкачественной дисплазии молочной железы в условиях рутинной клинической практики (исследование «АФРОДИТА»). // *Акушерство и гинекология*. — 2024. — № 2 [Ashrafyan L, Rozhkova N, Prokopenko S, et al. The influence of indolcarbinol on cyclic mastalgia caused by benign breast dysplasia in routine clinical practice (research "APHRODITA"). *Akushrstvo i Ginekologiya*. 2024;2:134-142]. doi: <https://doi.org/10.18565/aig.2024.35>

Рукопись получена: 31.05.2025. Одобрена к публикации: 02.06.2025. Опубликовано online: 30.06.2025

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Веснина Анна Федоровна, к.м.н. [Anna F. Vesnina, PhD]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 4108-9201; e-mail: annvesnina@yandex.ru

Андреева Елена Николаевна, д.м.н., профессор [Elena N. Andreeva, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8425-0020>; SPIN-код: 1239-2937; e-mail: endogin@mail.ru

Ужегова Жанна Александровна [Zhanna A. Uzhegova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3126-3132>; SPIN-код: 6390-9586; e-mail: joanna4@yandex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Веснина А.Ф., Андреева Е.Н., Ужегова Ж.А. Молочная железа: фокус на метаболическое здоровье // *Вестник репродуктивного здоровья*. — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 37-47. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vesnina AF, Andreeva EN, Uzhegova ZA. Mammary Gland: Focus on metabolic health. *Bulletin of Reproductive Health*. 2025;4(2):37-47. doi: <https://doi.org/10.14341/brh12767>