

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616-006.66

РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Р.М. Хайруллин¹, Р.Т. Сулайманова²,
В.В. Кометова³, Л.Р. Юсупова¹

¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет»,

²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа,

³ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», г. Ульяновск

В работе рассмотрена вероятность влияния гиперэстрогении во время внутриутробного развития плода женского пола на риск возникновения рака молочной железы. Показано, что применение репродуктивных технологий с использованием синтетических гормонов и ксенобиотиков с эстрогеноподобным действием обладает мутагенным эффектом с высоким риском развития неопластических процессов в тканях молочной железы во взрослом состоянии у рожденных детей женского пола. Дано обоснование необходимости контроля доз и концентраций эстрогенсодержащих препаратов во время зачатия и вынашивания плодов. Доказана необходимость изучения использования гормональных препаратов и их аналогов в репродуктивных технологиях как предикторов развития рака молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, репродуктивные технологии, стероидные гормоны, эстрогеновые рецепторы, канцерогенез.

Истинные причины возникновения и развития рака молочной железы (РМЖ) остаются неясными, известные факторы риска могут в той или иной степени увеличивать их вероятность. Заболеваемость РМЖ, приобретающая характер неинфекционной эпидемии, давно стала не только медико-социальной, но и отдельной научной проблемой. Это обстоятельство не может не интересовать исследователей в области экспериментальной и клинической онкологии. Нет никаких сомнений в том, что наиболее доказанным фактором развития РМЖ является воздействие высоких уровней стероидных гормонов. Показано, что при изучении значения этого фактора в патогенезе заболевания большинство клинических онкологов наибольшее внимание с практической точки зрения уделяют рецепторам к эстрогенам и их чувствительности к фармакологическим агентам, в то время как интерес экспериментальной онкологии со-

средоточен в основном на механизмах канцерогенного эффекта эстрогенов и их метаболитов. Общность молекулярно-генетических механизмов развития тканей и клеточной пролиферации для эмбриогенеза и канцерогенеза и защиты их от генотоксических эффектов эстрогенов, как показано в экспериментальных исследованиях и клинических наблюдениях, свидетельствует о наличии пренатального программирующего воздействия высоких концентраций эстрогенов и их метаболитов на частоту развития РМЖ в зрелом возрасте. Учитывая постоянный рост заболеваемости РМЖ в сочетании с растущим числом детей, родившихся после внутриутробного воздействия аномально высокого уровня эстрогенов, многие ученые на основе результатов последних исследований полагают причиной получившие широкое распространение репродуктивные технологии.

Большие надежды клиницистов и исследователей возлагаются на изыскание ранних предикторов РМЖ [16]. Гиперэстрогения или ее аналоги сопровождают современного человека на всем протяжении его жизни, начиная с периода внутриутробного развития. У человека, как у большинства млекопитающих, благополучие постнатального индивидуального развития и репродуктивная адаптивность во взрослой жизни непосредственно зависят от внутриутробных условий. Все факторы, в т.ч. уровень материнских, плацентарных и экзогенных гормонов в период становления жизненно важных органов, являются ключевыми регуляторами репродуктивного здоровья потомства [11]. Кроме этого, микроэлементы, нутриенты, кислород и ксенобиотики, поступающие от матери к плоду, определяют условия его жизни. Особенность пренатального развития плода человека такова, что воздействие перечисленных выше факторов и условий необратимо программирует метаболические и структурно-функциональные особенности будущего организма на генетическом уровне. Эти процессы воплощаются в жестко детерминированных индивидуальных уровнях чувствительности рецепторов к гормонам в органах-мишенях [3, 12, 15].

Рецепторы к эстрогенам играют важную роль в регуляции клеточных и тканевых процессов в молочной железе, в т.ч. ее закладке, росте и морфогенезе после рождения [9, 13]. Согласно ряду исследований, в железистых структурах органа существует два вида рецепторов – ER- α и ER- β . Активность каждого вида рецептора дозозависима от уровня эстрогенов в организме женщины [2]. Развитие неопластических изменений в молочной железе провоцируется избыточной экспрессией рецепторов. Другие авторы утверждают, что, кроме самих эстрогенов, продукты их распада вызывают расплетение и увеличение числа разрывов цепочек нуклеиновых кислот [5]. В ходе биохимической трансформации эстрогенов образуются агрессивные свободные радикалы. Они способны оказывать повреждающее и мутагенное действие на ДНК. Все вышеперечисленное в конечном итоге приводит к новообразованиям [14]. Такие па-

тологические изменения прослеживаются в разных структурах молочной железы [6, 10].

Формирующиеся в период внутриутробного развития органы плода являются уязвимыми из-за общих малых размеров и малого количества клеток, развивающихся в будущем в определенные ткани или органы. По этой причине воздействия различных негативных факторов накладывают свой необратимый отпечаток на небольшую группу клеток, приводят к развитию патологии впоследствии, т.е. во взрослой жизни. Воздействие таких потенциальных преканцерогенов, как высокий уровень материнских гормонов, синтетических гормонов, используемых для предотвращения невынашивания беременности, а также ксенобиотиков с эстрогеноподобным действием и тропностью к эстрогеновым рецепторам, оказывает существенное влияние на структуры и метаболизм фетальных клеток. Характерной чертой эмбрионального развития является исключительно высокая скорость митозов клеток с коротким митотическим циклом, а также повышенная скорость формирования структур и построения обменных процессов. В развитии эмбриона и плода периоды закладки жизненно важных структур и функций измеряются часами или сутками, в отличие от постнатального онтогенеза, продолжающегося десятки лет. Соответственно, эффективная длительность воздействия токсического агента для провоцирования патологии или изменения метаболизма в пренатальный период укорачивается до минимальной, не сравнимой по своим последствиям с аналогичными параметрами в постнатальном онтогенезе. Еще одной существенной особенностью развития эмбриональных тканей плода является наличие критического периода, «окна адаптивного ответа» на агрессивное воздействие различных агентов [8]. В этот период они могут не только спровоцировать видимые на макро- и микроскопическом уровне патологические изменения чувствительных органов-мишеней, но и непосредственно повлиять на метаболизм и вызвать нарушения и изменения в функционировании систем до и после рождения плода, оказать существенное влияние на здоровье и продолжительность жизни [15].

Важным для проблемы выявления предикторов РМЖ является то, что процессы, аналогичные перечисленным выше, имеют место в организме плода женского пола даже при физиологическом повышении уровня эстрогенов в крови матери. Внутриутробное развитие плода неразрывно связано с работой эндокринной системы матери и клетками плаценты. Длительная персистенция избыточного гормонального фона и экзогенных соединений стероидной природы, нефизиологический прессинг гормонов, вводимых для сохранения беременности, могут оказать неявный, отсроченный канцерогенный и тератогенный эффект на уязвимые ткани, находящиеся в состоянии активного роста и пролиферации, либо привести к модификации их развития [1, 2, 11, 17]. Доказано, что для канцерогенной индукции развития вполне достаточен уровень гормонов на верхней границе нормы или немного выше [2]. Данные последних лет по эпидемиологии РМЖ и экспериментальному исследованию постнатальных эффектов пренатального воздействия синтетических эстрогенов убедительно свидетельствуют, что предиктором высокого риска РМЖ является гиперэстрогения, представляющая неотъемлемую часть современных репродуктивных технологий. В цивилизованных странах около 1 % всех новорожденных рождается с помощью репродуктивных технологий. Результатом их 35-летнего усовершенствования стали 5 млн появившихся на свет детей. Половина их рождена с помощью репродуктивных технологий в последние шесть лет. Количество таких детей растет в геометрической прогрессии [10]. На ежегодном собрании ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) в 2013 г. были представлены данные ретроспективных исследований женщин, ставших матерями с помощью репродуктивных технологий с 1983 по 1995 г. Основные статистические данные, полученные в ходе опроса, указывали в 44 % случаях на высокий риск РМЖ. В ходе всего исследования прослеживалась взаимосвязь между высоким уровнем стероидных гормонов, используемых в репродуктивных технологиях, в первую очередь синтетических эстрогенов. Высказывается гипотеза о связи ме-

жду высоким имплантационным потенциалом матери и ростом риска развития неопластических изменений молочной железы [10]. Данные зафиксированы у матерей без возможности прослеживания динамики и взаимосвязи здоровья и развития канцерогенных рисков, связанных с пренатальным гиперстероидным состоянием ребенка, рожденного с помощью репродуктивных технологий.

Мутагенные эффекты синтетических эстрогенов начинают проявляться при пороговых дозировках препаратов [4]. Их воздействие и воздействие продуктов метаболического распада из-за связывания с митохондриальной ДНК способствует нестабильности генома митохондрий. В естественных условиях образование комплексов «эстрогены – митохондриальная ДНК» приводит к аномальным девиациям процессов репликации и транскрипции генов. Таким образом объясняются генотоксические свойства синтетических эстрогенов и большая вероятность наследования генетической нестабильности по мужской линии при отсутствии отсроченного канцерогенного эффекта в последующих поколениях мальчиков [8]. Стремительное развитие технологии экстракорпорального оплодотворения привело к появлению новых ее разновидностей. Последней разработкой стала так называемая Three Parent In Vitro Fertilization (TPIVF), в которой для предотвращения передачи заболеваний, связанных с митохондриальной ДНК, используют цитоплазму с митохондриями третьего лица. Но при этом предотвращение риска митохондриальных болезней не означает предотвращение риска передачи с митохондриальным геномом преканцерогенных факторов РМЖ и других видов опухолей. Еще в 2001 г. было показано, что именно эта ДНК является наиболее чувствительной к мутагенному действию синтетических эстрогенов по сравнению с ядерной. Мужская митохондриальная ДНК демонстрирует к этому большую чувствительность [7]. Отсюда следует, что ряд генетических факторов риска РМЖ передается по мужской линии с митохондриальной ДНК. Таким образом, если в стандартной технологии TPIVF третьим компонентом технологии в цитоплазме оплодотворенного яйца станут

явно мужские митохондрии, то в геном будущей девочки добавится дополнительный комплект митохондрий с мутагенной ДНК, а сумма потенциальных предикторов канцерогенеза удвоится. Следовательно, новые технологии еще более увеличивают риск РМЖ, суммируя генотоксические эффекты эстрогенов на ядерную и митохондриальную ДНК.

Таким образом, из ныне живущего поколения детей женского пола потенциально наиболее уязвимой группой по риску развития РМЖ являются девочки, рожденные с помощью репродуктивных технологий. При разработке и использовании новых технологий репродукции человека гормональное сопровождение каждого этапа должно быть тщательно обосновано на предмет доз и концентрации эстрогенов с учетом возможных преанцерогенных эффектов фактора пренатальной гиперэстрогении и риска развития РМЖ.

1. *Charlier C.* Environmental dichloro-diphenyl-trichloroethane or hexachlorobenzene exposure and breast cancer: is there a risk? / C. Charlier, F. M. Foidart, F. Pitance // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2004. – Vol. 42 (2). – P. 222–227.

2. *Choi J.* p53 in embryonic development: maintaining a fine balance / J. Choi, L. A. Donehower // *Cell Mol. Life Sci.* – 1999. – Vol. 55 (1). – P. 38–47.

3. Correlation of umbilical cord blood hormones and growth factors with stem cell potential: implications for the prenatal origin of breast cancer hypothesis / T. M. Savarese [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2007. – Vol. 9 (3). – P. R29. – URL: <http://doi:10.1186/bcr1674>.

4. *Den Hond E.* Endocrine disrupters and human puberty / E. Den Hond, G. Schoeters // *Int. J. Androl.* – 2006. – Vol. 29 (1). – P. 264–271.

5. EMT inducers catalyze malignant transformation of mammary epithelial cells and drive tumorigenesis towards claudin-low tumors in transgenic mice / A. P. Morel [et al.] // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8 (5). – P. e1002723. – URL: <http://doi:10.1371/journal.pgen.1002723>.

6. Estrogen-induced rat breast carcinogenesis is characterized by alterations in DNA methylation,

histone modifications and aberrant microRNA expression / O. Kovalchuk [et al.] // *Cell Cycle.* – 2007. – Vol. 15, № 6 (16). – P. 2010–2018.

7. Gene expression profile of terminal end buds in rat mammary glands exposed to diethylstilbestrol in neonatal period / Y. Umekita [et al.] // *Toxicol Lett.* – 2011. – Vol. 10, № 205 (1). – P. 15–25.

8. *Godfrey K. M.* Fetal programming and adult health / K. M. Godfrey, D. J. Barker // *Public Health Nutr.* – 2001. – Vol. 4(2B). – P. 611–624.

9. *Hatsumi T.* Downregulation of estrogen receptor gene expression by exogenous 17beta-estradiol in the mammary glands of lactating mice / T. Hatsumi, Y. Yamamuro // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). – 2006. – Vol. 231 (3). – P. 311–316.

10. Increased breast cancer risk after multiple implantation in IVF: a cohort study / E. Groeneveld [et al.] // *ESHRE.* – 2013. – Abstract L13. – P. 1178.

11. *Lau C.* Embryonic and fetal programming of physiological disorders in adulthood / C. Lau, J. M. Rogers // *Birth Defects Res. C. Embryo Today.* – 2004. – Vol. 72 (4). – P. 300–312.

12. Over-expression of Skp2 is associated with resistance to preoperative doxorubicin-based chemotherapy in primary breast cancer / S. Davidovich [et al.] // *Breast Cancer Res.* – 2008. – Vol. 10 (4). – P. R63.

13. Pesticide Monitoring Program – 2009. Pesticide Report. U.S. Food and Drug Administration. – 2009. – 39 p.

14. Promotion of estrogen-induced mammary gland carcinogenesis by androgen in the male Noble rat: Probable mediation by steroid receptors / D. Z. J. Liao [et al.] // *Carcinogenesis.* – 1998. – Vol. 19 (12). – P. 2173–2180.

15. Skp2B overexpression alters a prohibitin-p53 axis and the transcription of PAPP-A, the protease of insulin-like growth factor binding protein 4

/ H. Chander [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6 (8). – P. e22456. – URL: <http://doi:10.1371/journal.pone.0022456>.

16. *Snedeker S. M.* Pesticides and breast cancer risk: a review of DDT, DDE, and dieldrin / S. M. Snedeker // *Environ Health Perspect.* – 2001. – Vol. 109 (suppl. 1). – P. 35–47.

17. Toxicological profile for DDT, DDE, and DDD. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. – 2002. – 477 p.

REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES AND BREAST CANCER

R.M. Khayrullin¹, R.T. Sulaimanova², V.V. Kometova³, L.R. Usupova²

¹Ulyanovsk State University,

²Bashkirsky State Medical University, Ufa,

³Ulyanovsk Regional Clinical Oncological Hospital

In this paper we consider the probability of influence hyperestrogenia during fetal development of female on the risk of breast cancer. It is shown that the use of reproductive technologies using synthetic hormones and xenobiotics with estrogenic action of mutagenic effects at high risk of neoplastic processes in the breast tissue in adulthood among children born female. The substantiation of the need to control doses and concentrations estrogen drugs during conception and gestation. It is necessary to study the use of hormones and their analogs in reproductive technologies as predictors of breast cancer.

Keywords: breast cancer, reproductive technologies, steroid hormones, estrogen receptors, carcinogenesis.