

УДК 616-006.6 + 618.19 + 612.621.38

О ФАКТОРЕ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СВЯЗАННОМ С ПРЕНАТАЛЬНЫМ ОБМЕНОМ ЭСТРОГЕНОВ**¹Юсупова Л.Р., ²Сулайманова Р.Т., ¹Магадеев Т.Р., ¹Гафурова А.Ф., ¹Зарипова Р.И., ¹Хазиев А.Р., ²Сулайманова Л.И., ³Кометова В.В., ¹Хайруллин Р.М.**¹ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный университет» Министерства образования и науки РФ, Ульяновск, e-mail: prof.khayrullin@gmail.com;²ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Уфа, e-mail: rimma2006@bk.ru;³ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер» Министерства здравоохранения Ульяновской области, Ульяновск, e-mail: vladastasiatema@mail.ru

Причины возникновения и развития рака молочной железы (РМЖ) остаются невыясненными, однако известны факторы риска, которые в разной степени повышают их вероятность. Это обстоятельство не может не интересовать исследователей в области экспериментальной и клинической онкологии и направлять научные изыскания на выявление ранних предикторов РМЖ во всех без исключения возрастных группах лиц женского пола. Наиболее экспериментально и клинически доказанным фактором РМЖ является воздействие избыточного стероидного гормонального фона. Показано, что в исследовании значения этого фактора в патогенезе РМЖ клинических специалистов в большей степени с практической точки зрения интересуют рецепторы к эстрогенам, в то время как экспериментальная онкология своё внимание преимущественно сосредоточила на механизмах канцерогенных эффектов самих эстрогенов и продуктов их метаболизма. Общность молекулярно-генетических механизмов развития тканей и защиты клеточной пролиферации от генотоксических и мутагенных эффектов эстрогенов в эмбриогенезе и канцерогенезе, подтверждаемые данными эпидемиологических, экспериментальных исследований и клинических наблюдений, позволяют предполагать наличие пренатального программирующего эффекта высокой концентрации эстрогенов и их метаболитов на развитие РМЖ во взрослом периоде жизни. С учётом неуклонного сопряжённого роста заболеваемости РМЖ с ростом числа рождённых детей, внутриутробно испытавших высокие нефизиологические уровни воздействия эстрогенов, сделан вывод о том, что проблема программирующего влияния высоких концентраций пренатальных стероидов как вероятного фактора постнатального канцерогенеза в органах-мишенях требует решения с помощью адекватных экспериментальных моделей.

Ключевые слова: рак молочной железы, пренатальное программирование, эстрогены**ABOUT A RISK FACTOR OF BREAST CANCER ASSOCIATED WITH PRENATAL ESTROGENS METABOLISM****¹Yusupova L.R., ²Sulaymanova R.T., ¹Magadeev T.R., ¹Gafurova A.F., ¹Zaripova R.I., ¹Khaziev A.R., ²Sulaymanova L.I., ³Kometova V.V., ¹Khayrullin R.M.**¹Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, e-mail: khayrullin@list.ru;²Bashkir State Medical University, Ufa, e-mail: rimma2006@bk.ru;³Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary, Ulyanovsk, e-mail: vladastasiatema@mail.ru

The reasons for the origins and development of breast cancer (BC) remain unclear, but the known risk factors, which may be in varying degrees, increase their probability. This circumstance cannot be interesting of researchers in the field of experimental and clinical oncology and guiding for scientific research to identify predictors of early BC in all the age groups of females. The most experimentally and clinically proven factor of BC is exposure to excessive levels of steroid hormones. It is shown that in the study of the value of this factor in the pathogenesis of BC clinicians interested from a practical point of view, more estrogen receptors, whereas the experimental oncology focused their attention mainly on the mechanisms of carcinogenic effects of estrogens and their metabolites. The generality of the molecular-genetic mechanisms of tissue development and protection of cell proliferation against genotoxic and mutagenic effects of estrogen in embryogenesis and carcinogenesis, as demonstrated in epidemiological, experimental studies and clinical observations suggest the presence of prenatal programming effect of high concentrations of estrogens and their metabolites on the chance of development of BC in adulthood. Given the steady increase in the incidence of BC coupled with the growing number of children born after tested in utero of effects of abnormal high but not physiological level of estrogen, the authors postulate that the problem of the programming effect of high concentrations of prenatal steroids, as possible factor of postnatal carcinogenesis in target organs, requires solutions with adequate experimental models.

Keywords: breast cancer, prenatal programming, estrogens

За последние 20 лет заболеваемость раком молочной железы (далее – РМЖ) во всём мире существенным образом возросла и продолжает неуклонно расти. Ежегодно у женщин выявляются свыше 1 миллиона новых случаев РМЖ. Россия занимает одно из лидирующих мест по заболеваемо-

сти и смертности от данной патологии. По данным официальной статистики, каждый год более 54 тысяч россиянок заболевают раком груди, что составляет около 19% от всей доли новообразований женской репродуктивной системы, а 22 тысячи пациенток погибает вследствие поздней диагностики.

Существенным является то, что при раннем выявлении патологии вероятность полного выздоровления без снижения качества и продолжительности жизни составляет 94% от общего количества пациентов [8]. Исследования последних лет выявили множество диагностических маркеров этого опухолевого процесса, изменились подходы к лечению РМЖ, были разработаны эффективные критерии определения течения и исхода заболевания [3, 17]. Благодаря внедрению количественных методов морфологической диагностики появилась возможность предсказывать продолжительность жизни пациенток с наиболее распространёнными формами РМЖ [3]. На сегодня конкретные причины возникновения рака груди достоверно не установлены, однако существуют факторы риска, которые в разной степени повышают вероятность развития заболевания. Это обстоятельство не может не интересовать исследователей в области экспериментальной и клинической онкологии и направлять научные изыскания на выявление ранних предикторов РМЖ во всех без исключения возрастных группах лиц женского пола. Наиболее широко экспериментально и клинически доказанным фактором, в разной степени обуславливающим развитие новообразований молочной железы у женщин, является воздействие избыточного стероидного гормонального фона и, по-видимому, как будет показано ниже, скорее не только и не столько в постнатальном, сколько в пренатальном периоде онтогенеза. Вопрос о влиянии стероидных гормонов заинтересовал исследователей еще в 1896 году, когда британский хирург Beatson доказал на опыте возможность регресса РМЖ у пациентки после экспериментальной резекции яичников, тем самым показав прямую зависимость исследуемого заболевания от продуцируемых яичниками гормонов [9]. Факт был подтверждён последующими исследованиями, и это явно указывало не только на важные функциональные, но и на мутагенные и канцерогенные эффекты воздействия стероидных гормонов, в частности, эстрогенов на клеточные и тканевые структуры молочной железы [22].

В современной клинической онкотерапии наибольшее внимание с практической точки зрения принято уделять не собственно уровню эстрогенов пациенток с РМЖ, сколько состоянию гормонального рецепторного аппарата тканей молочной железы. По данным различных авторов, рецепторы к эстрогенам (далее – ЭР) играют важную роль в регуляции клеточных и тканевых процессов молочной железы, в том чис-

ле её закладке, росте, морфогенезе после рождения, функциональной активности в период лактации и угасания гормональной и репродуктивной функций организма женщины [19, 29]. В железистых структурах органа существует два вида ЭР (ЭР- α и ЭР- β). Активность каждого рецептора дозозависима к уровню эстрадиола в организме женщины. Повышенная выработка организмом или избыточное поступление женских половых гормонов извне стимулирует чувствительность органов-мишеней посредством рецепторов. Усиленная и неконтролируемая экспрессия ЭР приводит к развитию пролиферативных заболеваний и РМЖ [19, 29]. Ещё одним важным практическим следствием исследования уровня экспрессии рецепторов к стероидным гормонам тканями РМЖ является возможность прогнозирования исхода заболевания [4]. На контроле уровня экспрессии ЭР разработаны эффективные способы лечения препаратами, снижающими уровень женских половых гормонов в организме женщины [18]. Однако результаты лечения селективными модуляторами ЭР напрямую зависят от их экспрессии клетками опухоли и не решают проблему эстроген-негативного РМЖ. Кроме этого, обнаружены побочные эффекты подобного лечения в виде существенного риска рака эндометрия, например, в 3% в группе пациенток, получавших тамоксифен более 10 лет и 1,6% не более 5 лет [18]. Это требует не только дальнейшей корректировки схем терапии РМЖ, основанных на контроле экспрессии ЭР, но и более тщательного изучения механизмов их появления, становления, развития и модуляции их чувствительности к эстрогенам как в онтогенезе, так в процессе развития опухоли.

В отличие от эффектов, связанных с физиологическим метаболизмом эстрогенов, опосредованных через ЭР в нормальных и опухолевых тканях, менее известны их другие эффекты. Установлено, что ряд метаболитов стероидных гормонов эстрогенового ряда вызывают поломку генетического материала клетки, усиление расплетения и увеличение числа разрывов цепочки ДНК [24]. В ходе естественного метаболизма эстрогенов образуются агрессивные свободные радикалы, способные оказывать повреждающее, мутагенное действие на ДНК, и, следовательно, приводить к новообразованиям [23]. В подтверждение этому имеются данные о генотоксическом действии производных эстрогенов на патологическую модификацию в клеточных структурах молочных желез [20, 34]. Кроме прямых повреждающих эффектов, существуют и не

менее важные опосредованные эффекты. В сложной системе молекулярно-генетического и клеточного гомеостаза присутствуют защитные механизмы, предотвращающие мутации, образование новых онкогенов и регулирующие пролиферацию и гибель клеток. К ним следует отнести определенные гены, белки и пути метаболизма. Такими являются опухоль-супрессорный ген *p53*, кодирующий *p53*-белок и *p53*-сигнальный путь элиминации патологически измененных клеток. Мутация в данном гене является промотором канцерогенного процесса, в большинстве случаев наблюдаемого при злокачественных новообразованиях молочной железы у женщин [15, 21]. К антагонистам гена *p53* можно отнести ген *skp2*, кодирующий белки *skp 2* и *skp2b*. Эстроген – сенситивный ген *skp2* под воздействием высокой концентрации гормона повышает уровень экспрессии белков *skp2* и *skp2b*, которые далее способствуют убиквитированию и разрушению прохибитина [15, 21], а также усиливают экспрессию ЭР в структурах молочных желез [14, 33]. Прохибитин вследствие своей деградации снимает блокирующее действие перехода клетки из фазы G1 в фазу активной репликации ДНК, одновременно сказывается его депрессивное действие на транскрипцию белка *p53*, что снижает подготовку клетки к быстрой реакции на возможное возникновение мутаций [24]. Экспериментальные исследования РМЖ с использованием иммуногистохимических методов убедительно доказывают высокий уровень белка *skp2* и ингибирование сигнального пути *p53* при данной патологии [30, 33]. Более того, усиленная и устойчивая в дальнейшем экспрессия гена и высокий уровень *skp2*-белка являются прогностически неблагоприятным признаком для течения и дальнейшего лечения РМЖ [32]. Устойчивость этих явлений означает необратимое программирование на молекулярно-генетическом уровне, последствия которых неустраняемы на посттрансляционном уровне.

Как известно, процессы, по своим механизмам и регуляции аналогичные перечисленным выше процессам, имеют место как в неопластическом гистогенезе, так и в эмбриональном гистогенезе. Экспериментальные модели с активацией и ингибированием сигнального пути *p53* в эмбриональных тканях лабораторных животных и человека доказывают ключевую роль гена *p53* не только в процессах предупреждения необратимых изменений ДНК, но и в морфогенетических дифференцировках, а блокада онкосупрессора *p53* приводит к неоплазии как дефинитивных, так и эмбриональных

тканей [11]. Существенным является тот факт, что в своем большинстве трансформация уязвимой ткани именно молочной железы в эмбриональном периоде не затрагивает фенотипические признаки её закладки, а происходит путем тонкого изменения метаболизма клеток и формируется при незначительных изменениях условий пренатального развития [25, 27].

Эмбриональному гистогенезу присуща исключительно высокая скорость митозов клеток с коротким митотическим циклом, а также формирование структур и построение обменных процессов. По данным эпидемиологических исследований у человека и экспериментальных исследований у млекопитающих показатели развития и дальнейшего роста плода зависят от внутренних и внешних факторов, которые воздействовали на организм матери и потомства в критические периоды развития определенного органа в период беременности. Это приводит к так называемому явлению пренатального или фетального программирования состояний и заболеваний, которые фенотипически не выявляются в ранние периоды становления организма, а манифестируют в момент активного роста потомства или при повышенной функциональной нагрузке на критический орган во взрослом состоянии [7]. Эмбрион и плод являются уязвимыми как в количественном, так и в качественном аспекте воздействия канцерогенных факторов. Из-за относительно малых размеров и небольшого числа клеток, представляющих собой закладки будущих тканей и органов, воздействия вероятных факторов влекут за собой программирование структурно-функционального состояния органа и систем организма во взрослой (постнатальной) жизни в целом. Это первое, на наш взгляд, критическое отличие программирующего действия факторов канцерогенеза в эмбриофетогенезе, или иными словами отличие отсроченного в онтогенезе «эмбриобластического» канцерогенеза от «клеточного» неопластического гистогенеза дефинитивных тканей взрослого организма. Во-вторых, отдельные стадии развития эмбриона и плода с формированием структур и функций измеряются отрезками времени, не сравнимыми с продолжительностью постнатального онтогенеза. Вторым критическим моментом воздействия канцерогенных факторов является не только объект (вся закладка или отдельная(ые) клетка(и)), но и время воздействия. Критическая длительность воздействия до уровня патогенных или метаболически значимых в пренатальном периоде изменений укорачивается до минимальной, не сравнимой по своим

последствиям с аналогичными влияниями в постнатальном онтогенезе. Третьей существенной особенностью пренатального программирующего воздействия вероятных факторов канцерогенеза является наличие «окна адаптивного ответа» развивающихся эмбриональных тканей [7]. В период такого критического окна они провоцируют не столько макро-микроскопически «видимую» патологию развития чувствительных органов, как это имеет место во взрослом организме, сколько запрограммированные, но не реализующиеся до достижения определённого этапа онтогенеза молекулярно-генетические и метаболические нарушения функционирования систем, имеющие ключевые последствия для здоровья и продолжительности жизни во взрослом состоянии [7, 18, 25, 27].

Отличительной чертой внутриутробного развития плода человека независимо от его пола является предельно высокая концентрация стероидных женских половых гормонов в крови матери, что неразрывно связано с функционированием её эндокринной системы и плаценты для поддержания и нормального течения беременности [5]. Любые факторы, способные так или иначе повысить концентрацию эстрогенов в крови плода могут приводить к канцерогенным (в том числе и программирующим) эффектам их метаболитов на молекулярно-генетическом уровне в эстроген-чувствительных тканях, включая закладки молочных желёз. Имеется значительное количество экспериментальных исследований, косвенно доказывающих это предположение на животных [16, 28]. В современном мире неуклонно растёт число женщин, использующих стероидные гормональные препараты для зачатия, поддержания и разрешения беременности, в первую очередь, участвующих в программах экстракорпорального оплодотворения. По данным официальных отчетов, за последние десять лет количество ежегодно проводимых циклов вспомогательных репродуктивных технологий с гормональной поддержкой возросло в 6 раз [6]. Быстрыми темпами увеличивается потребление беременными женщинами напитков, содержащих высокие концентрации фитоэстрогенов и гормоноподобных ксенобиотиков, а больше половины женщин репродуктивного возраста предпочитают пиво иным алкогольным напиткам [1]. Повсеместное присутствие в окружающей среде широко распространённых эндокринных дизрупторов дихлордифенилтрихлорметилметана или бисфенола А, обнаруживаемых в окружающей среде, тканях животных и человека, делает даже физиологически

протекающую беременность совершенно не свободной от условий их миметического воздействия на ЭР-α плода [16, 31]. Иными словами, рост числа детей, внутриутробно испытавших далеко не физиологическую стероидную эстрогеновую нагрузку, сопровождается параллельным ростом значительно «помолодевших» случаев РМЖ, рака простаты и других стероид-зависимых органов-мишеней, как показывают приведённые выше экспериментальные и эпидемиологические данные. Безусловно, следует отдавать себе отчёт в том, что в функциональной системе «мать-плод» естественным посредником в сложном и неоднозначно зависимом от концентрации стероидных гормонов взаимодействии является плацента с собственными системами их продукции, метаболизма и инактивации [2]. Однако это обстоятельство лишь усложняет, но не объясняет обозначенную выше проблему.

Список литературы

1. Вестник Российского мониторинга экономического положения и здоровья населения НИУ ВШЭ. Вып. 2 [Электронный ресурс]: сб. науч. ст. / ред. П. М. Козырева. – М.: Нац. иссл. ун-т «Высшая школа экономики», 2012. – 288 с.: илл. – URL: http://www.hse.ru/data/2012/08/25/1243030112/Vestnik_RLMS-HSE_2012.pdf (дата обращения: 21.07.2013).
2. Сигнальные молекулы-маркеры зрелости плаценты / С.В. Кветной и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 96 с.
3. Кометова В.В., Хайруллин Р.М. Прогностическое значение индивидуальных показателей степени упорядоченности структурных компонентов опухолевой ткани при инфильтрирующем протоковом типе рака молочной железы // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 8 (Ч. 2). – С. 344–349.
4. Кометова В.В., Хайруллин Р.М., Занкин В.В. Иммуногистохимическая активность вариантов инфильтрирующего рака молочной железы и интегральные прогностические индексы / Модниковские чтения «Развитие радиотерапевтической службы в России. Высокие технологии консервативного лечения: матер. VII Общеросс. мед. форума в Приволж. Фед. Окр. совм. с VIII Росс. научн.–пр. онкол. конф. (25–26 октября 2012 г.) / отв. ред. д.м.н. В.В. Родионов. – Ульяновск: УлГУ, 2012. – С. 93–95.
5. Милованов А.П. Внутриутробное развитие человека: рук-во для врачей / под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. – М.: МДВ, 2006. – 384 с.
6. Российская Ассоциация Репродукции Человека. Регистр ВРТ, отчёт за 2010 год. [Электронный ресурс]. – СПб., 2012. – URL: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2010sm.pdf (дата обращения: 21.07.2013 г.).
7. Рыжавский Б.Я. Состояние важнейших систем в эмбриогенезе: отдаленные последствия. – Хабаровск: Изд-во Хабаровского краевого центра психического здоровья, 1999. – 203 с.
8. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2013. – 289 с.
9. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // The Lancet. – 1896. – Vol. 2. – № 3803. – P. 104–107.
10. Chander H. Skp2B Overexpression Alters a Prohibitory-p53 Axis and the Transcription of PAPP-A, the Protease

- of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 4/ H. Chander, M. Halpern, L. Resnick-Silverman et al. // *PloS one*. – 2011. – Vol. 6. – № 8. – e 22456. – Published online 2011 August 4. doi: 10.1371/journal.pone.0022456.
11. 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.
12. Davidovich S. Over-expression of Skp2 is associated with resistance to preoperative doxorubicin-based chemotherapy in primary breast cancer/S. Davidovich, O. Ben-Izhak, M. Shapira et al. // *Breast Cancer Research*. – 2008. – Vol. 10. – № 4. – R63. – Published online 2008 Jul 21. – doi: 10.1186/bcr2122.
13. Doris G. Skp2 and Skp2B team up against Rb and p53 // *Cell Division*. – 2011. – Vol. 6. – № 1. – Epub 2011. – doi:10.1186/1747-1028-6-1.
14. Feng Y. Estrogen receptor-alpha expression in the mammary epithelium is required for ductal and alveolar morphogenesis in mice/ Y. Feng, D. Manka, K. U. Wagner KU et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 2007. – Vol. 104. – № 37. – P. 14718–14723.
15. Jerry D.J. Regulation of apoptosis during mammary involution by the p53 tumor suppressor gene / D.J. Jerry, E.S. Dickinson, A.L. Roberts et al. // *J. Dairy Sci.* – 2002. – Vol. 85. – № 5. – P. 1103–1110.
16. Jorgensen E.M. Bisphenol-a exposure in utero alters developmental programming and estrogen responsiveness of the RET Proto-oncogene / E.M. Jorgensen, M.N. Alderman, H.S. Taylor // *Environ. Health Perspect.* – 2012. – Vol. 120. – № 7. – P. 984–989.
17. Hahleh Z. Sex steroids and breast cancer: an overview / Z. Hahleh, J.E. Arenas, A. Tfayli // *J. of cancer therapy*. – 2013. – Vol. 4. – № 4. – P. 851–856.
18. Hanahan D. The hallmarks of cancer/ D. Hanahan, R. Weinberg // *Cell*. – 2000. – Vol. 100. – № 1. – P. 57–70.
19. Hatsumi T. Down regulation of estrogen receptor gene expression by exogenous 17beta-estradiol in the mammary glands of lactating mice / T. Hatsumi, Y. Yamamuro // *Exp. Biol. and Med.* (Maywood). – 2006. – Vol. 231. – № 3. – P. 311–316.
20. Kovalchuk O. Estrogen-induced rat breast carcinogenesis is characterized by alterations in DNA methylation, histone modifications and aberrant microRNA expression / O. Kovalchuk, V.P. Tryndyak, B. Montgomery et al. // *Cell cycle*. – 2006. – Vol. 6. – № 16. – P. 2010–2018.
21. Kuperwasser C. Cytoplasmic sequestration and functional repression of p53 in the mammary epithelium is reversed by hormonal treatment/ C. Kuperwasser, J. Pinkas, G.D. Hurlbut et al. // *J. Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – № 10. – P. 2723–2729.
22. Kutanzi K.R. Imbalance between apoptosis and cell proliferation during early stages of mammary gland carcinogenesis in ACI rats / K.R. Kutanzi, I. Koturbash, T. Bronson et al. // *Mutation Res.* – 2010. – Vol. 694. – № 1–2. – P. 1–6.
23. Liao D.–Z.J. Promotion of estrogen-induced mammary gland carcinogenesis by androgen in the male Noble rat: Probable mediation by steroid receptors / D.–Z.J. Liao, C.G. Pantazis, X. Hou et al. // *Carcinogenesis*. – 1998. – Vol. 19. – № 12. – P. 2173–2180.
24. Lu S. Transcriptional Responses to Estrogen and Progesterone in Mammary Gland Identify Networks Regulating p53 Activity. / S. Lu, K. A. Becker, M. J. Hagen et al. // *Endocrinol.* – 2008. – Vol. 149. – № 10. – P. 4809–4820.
25. Morel A-P. EMT Inducers Catalyze Malignant Transformation of Mammary Epithelial Cells and Drive Tumorigenesis towards Claudin-Low Tumors in Transgenic Mice // *PLoS Genet.* – 2012. – Vol. 8. – № 5. – e1002723. – Published online 2012 May 24. – doi: 10.1371/journal.pgen.1002723.
26. Savarese T.M. 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, W.C. Strohsnitter, H.P. Low et al. // *Breast Cancer Research*. – 2007. – Vol. 29. – № 3. – P. 29.
27. Spike B.T. P53, Stem Cells, and Reprogramming: Tumor Suppression beyond Guarding the Genome / B.T. Spike, G.M. Wahl // *Genes Cancer*. – 2011. – Vol. 2. – № 4. – P. 404–419.
28. Soto A.M. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors / A.M. Soto, M.V. Maffini, C. Sonnenschein // *Int. J. Androl.* – 2008. – Vol. 31. – № 2. – P. 288–293.
29. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer // *Horm. Cancer*. – 2011. – Vol. 2. – № 2. – P. 85–90.
30. Sveinung W. Prognostic Impact of Jab1, p16, p21, p62, Ki67 and Skp2 in Soft Tissue Sarcomas / W.S. Sveinung, T.K. Kilvaer, A. Valkov et al. // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 10. – e47068.
31. Tilghman S.L. Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – № 3. – e32754. – doi:10.1371/journal.pone.0032754.
32. Umanskaya K. Skp2B stimulates mammary gland development by inhibiting REA, the repressor of the estrogen receptor / K. Umanskaya, S. Radke, H. Chander et al. // *Mol. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 27. – № 21. – P. 7615–7622.
33. Wang Z. Skp2 is a Promising Therapeutic Target in Breast Cancer / Z. Wang, H. Fukushima, H. Inuzuka et al. // *Front Oncol.* – 2012. – Vol. 1. – № 57. – P. 18702.
34. Zhang L. Proteome analysis of combined effects of androgen and estrogen on the mouse mammary gland / L. Zhang, X. Liu, J. Zhang et al. // *Proteomics*. – 2006. – Vol. 6. – № 2. – P. 487–497.

References

1. Vestnik Rossijskogo monitoringa ehkonomicheskogo polozheniya i zdorov'ya naseleniya NIU VSHEH. Vyp. 2 [EHlektronnyj resurs]: sb. nauch. st./ red. P. M. Kozyreva. M.: Nats. issl. un-t «Vysshaya shkola ehkonomiki», 2012. 288s.: ill. URL: http://www.hse.ru/data/2012/08/25/1243030112/Vestnik_RLMS-HSE_2012.pdf (data obrashheniya: 21.07.2013).
2. Kvetnoj S.V. Signal'nye molekuly-markery zrelosti placenty // M.: MEDpress-inform, 2005. 96 p.
3. Kometova V.V., KHajrullin R.M. Prognosticheskoe znachenie individual'nykh pokazatelej stepeni uporyadochennosti strukturnykh komponentov opukholevoj tkani pri infil'triruyushhem protokovom tipe raka molochnoj zhelezy // *Fundamental'nye issledovaniya*. 2012. № 8 (CH. 2). pp. 344–349.
4. Kometova V.V., KHajrullin R.M., Zankin V.V. Immunogistokhimicheskaya aktivnost' variantov infil'triruyushhego raka molochnoj zhelezy i integral'nye prognosticheskie indeksy/ V kn.: Mater. VII Obshheross. med. foruma v Privolzh. Fed. Okr. sovm. s VIII Ross. nauchn.pr. onkol. konf. «Modnikovskie chteniya» «Razvitie radioterapevticheskoy sluzhby v Rossii. Vysokie tekhnologii konservativnogo lecheniya» (2526 oktyabrya 2012 g.) / otv. red. d.m.n. V.V. Rodionov. Ul'yankovsk: UIGU, 2012. pp. 93–95.
5. Milovanov A.P. Vnutritrobnoe razvitie cheloveka / *Rukovodstvo dlya vrachej* // Pod red. A.P. Milovanova, S.V. Savel'eva. M.: MDV, 2006. 384 z.
6. Rossijskaya Assotsiatsiya Reproduktsii Cheloveka. Registr VRT, otchyot za 2010 god. [EHlektronnyj resurs], g. Sankt-peterburg, 2012. URL: http://www.rahr.ru/d_registr_otchet/otchet2010sm.pdf (data obrashheniya: 21.07.2013 g.)
7. Ryzhavskij B.YA. Sostoyanie vazhnejshikh sistem v ehmbriogeneze: ot dalennye posledstviya. Khabarovsk, izd-vo Khabarovskogo kraevogo tsentra psikhicheskogo zdorov'ya. 1999. 203 p.
8. Chissov V.I. Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 godu (zabolevaemost' i smertnost'). M: FGBU «MNI OI im. P.A. Gertsena» Minzdruva Rossii. 2013. 289s. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // *The Lancet*. 1896. Vol. 2. no. 3803. pp. 104–107.
9. Beatson G.T. On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: Suggestions for a new method of treatment with illustrative cases // *The Lancet*. 1896. Vol. 2. no. 3803. pp. 104–107.

10. Chander H. Skp2B Overexpression Alters a Prohibitor-p53 Axis and the Transcription of PAPP-A, the Protease of Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 4 / H. Chander, M. Halpern, L. Resnick-Silverman et al. // *PloS one*. 2011. Vol. 6. no. 8. e 22456. Published online 2011 August 4. doi: 10.1371/journal.pone.0022456.
11. Choi J. P53 in embryonic development: maintaining a fine balance / J. Choi, L.A. Donehower // *Cell Mol. Life Sci.* 1999. Vol. 55. no. 1. pp. 38–47.
12. Davidovich S. Over-expression of Skp2 is associated with resistance to preoperative doxorubicin-based chemotherapy in primary breast cancer / S. Davidovich, O. Ben-Izhak, M. Shapira et al. // *Breast Cancer Research*. 2008. Vol. 10. no. 4. pp. 63. Published online 2008 Jul 21. doi: 10.1186/bcr2122.
13. Doris G. Skp2 and Skp2B team up against Rb and p53 // *Cell Division*. 2011. Vol. 6. no. 1. Epub 2011. doi:10.1186/1747-1028-6-1.
14. Feng Y. Estrogen receptor- α expression in the mammary epithelium is required for ductal and alveolar morphogenesis in mice / Y. Feng, D. Manka, K. U. Wagner KU et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. no. 37. pp. 14718–14723.
15. Jerry D.J. Regulation of apoptosis during mammary involution by the p53 tumor suppressor gene / D.J. Jerry, E.S. Dickinson, A.L. Roberts et al. // *J. Dairy Sci.* 2002. Vol. 85. no. 5. pp. 1103–1110.
16. Jorgensen E.M. Bisphenol-a exposure in utero alters developmental programming and estrogen responsiveness of the RET Proto-oncogene / E.M. Jorgensen, M.N. Alderman, H.S. Taylor // *Environ. Health Perspect.* 2012. Vol. 120. no. 7. pp. 984–989.
17. Hahleh Z. Sex steroids and breast cancer: an overview / Z. Hahleh, J.E. Arenas, A. Tfayli // *J. of cancer therapy*. 2013. Vol. 4. no. 4. pp. 851–856.
18. Hanahan D. The hallmarks of cancer / D. Hanahan, R. Weinberg // *Cell*. 2000. Vol. 100. no. 1. pp. 57–70.
19. Hatsumi T. Downregulation of estrogen receptor gene expression by exogenous 17 β -estradiol in the mammary glands of lactating mice / T. Hatsumi, Y. Yamamuro // *Exp. Biol. and Med.* (Maywood). 2006. Vol. 231. no. 3. pp. 311–316.
20. Kovalchuk O. Estrogen-induced rat breast carcinogenesis is characterized by alterations in DNA methylation, histone modifications and aberrant microRNA expression / O. Kovalchuk, V.P. Tryndyak, B. Montgomery et al. // *Cell cycle*. 2006. Vol. 6. no. 16. pp. 2010–2018.
21. Kuperwasser C. Cytoplasmic sequestration and functional repression of p53 in the mammary epithelium is reversed by hormonal treatment / C. Kuperwasser, J. Pinkas, G.D. Hurlbut et al. // *J. Cancer Res.* 2000. Vol. 60. no. 10. pp. 2723–2729.
22. Kutanzi K.R. Imbalance between apoptosis and cell proliferation during early stages of mammary gland carcinogenesis in ACI rats / K.R. Kutanzi, I. Koturbash, T. Bronson et al. // *Mutation Res.* 2010. Vol. 694. no. 1–2. pp. 1–6.
23. Liao D.Z.J. Promotion of estrogen-induced mammary gland carcinogenesis by androgen in the male Noble rat: Probable mediation by steroid receptors / D.Z.J. Liao, C.G. Pantazis, X. Hou et al. // *Carcinogenesis*. 1998. Vol. 19. no. 12. pp. 2173–2180.
24. Lu S. Transcriptional Responses to Estrogen and Progesterone in Mammary Gland Identify Networks Regulating p53 Activity. / S. Lu, K. A. Becker, M. J. Hagen et al. // *Endocrinol.* 2008. Vol. 149. no. 10. pp. 4809–4820.
25. Morel A-P. EMT Inducers Catalyze Malignant Transformation of Mammary Epithelial Cells and Drive Tumorigenesis towards Claudin-Low Tumors in Transgenic Mice // *PLoS Genet.* 2012. Vol. 8. no. 5. e1002723. Published online 2012 May 24. doi: 10.1371/journal.pgen.1002723.
26. Savarese T.M. 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, W.C. Strohsnitter, H.P. Low et al. // *Breast Cancer Research*. 2007. Vol. 29. no. 3. pp. 29.
27. Spike B.T. P53, Stem Cells, and Reprogramming: Tumor Suppression beyond Guarding the Genome / B.T. Spike, G.M. Wahl // *Genes Cancer*. 2011. Vol. 2. no. 4. pp. 404–419.
28. Soto A.M. Neoplasia as development gone awry: the role of endocrine disruptors / A.M. Soto, M.V. Maffini, C. Sonnenschein // *Int. J. Androl.* 2008. Vol. 31. no. 2. pp. 288–293.
29. Stingl J. Estrogen and progesterone in normal mammary gland development and in cancer // *Horm. Cancer*. 2011. Vol. 2. no. 2. pp. 85–90.
30. Sveinung W. Prognostic Impact of Jab1, p16, p21, p62, Ki67 and Skp2 in Soft Tissue Sarcomas / W.S. Sveinung, T.K. Kilvaer, A. Valkov et al. // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. no. 10. e47068.
31. Tilghman S.L. Endocrine disruptor regulation of microRNA expression in breast carcinoma cells // *PLoS One*. 2012. Vol. 7. no. 3. e32754. doi:10.1371/journal.pone.0032754.
32. Umanskaya K. Skp2B stimulates mammary gland development by inhibiting REA, the repressor of the estrogen receptor / K. Umanskaya, S. Radke, H. Chander et al. // *Mol. Cell Biol.* 2007. Vol. 27. no. 21. pp. 7615–7622.
33. Wang Z. Skp2 is a Promising Therapeutic Target in Breast Cancer / Z. Wang, H. Fukushima, H. Inuzuka et al. // *Front Oncol.* 2012. Vol. 1. no. 57. pp. 18–702.
34. Zhang L. Proteome analysis of combined effects of androgen and estrogen on the mouse mammary gland / L. Zhang, X. Liu, J. Zhang et al. // *Proteomics*. 2006. Vol. 6. no. 2. pp. 487–497.

Рецензенты:

Музурова Л.В., д.м.н., профессор кафедры анатомии человека Саратовского государственного медицинского университета им. В.И. Разумовского, г. Саратов;

Терентюк Г.С., д.б.н., профессор кафедры анатомии человека Ульяновского государственного университета, г. Ульяновск.

Работа поступила в редакцию 01.08.2013.