

УДК 618.72-006:612.017.1.018:577|-055.2 «465.40/.65»

А.С. Шайкина¹, Б.Я. Рыжавский²

ГОРМОНАЛЬНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ: МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

¹Краевой клинический центр онкологии,

680042, ул. Воронежское шоссе, 164, тел. 8(4212)-41-60-72, e-mail: kko@mail.ru;

²Дальневосточный государственный медицинский университет,

680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Резюме

В обзоре приведены данные литературы о гормональной регуляции молочной железы в разные периоды онтогенеза и фазы менструального цикла. Представлены данные об особенностях рецепторного аппарата эпителиоцитов молочной железы в разном возрасте, при беременности, а также в ее непораженных участках при мастопатии и раке.

Ключевые слова: молочная железа, иммуногистохимия, рецепторы, возраст.

A.S. Shaikina, B.Ya. Ryzhavskii

HORMONAL REGULATION OF THE BREASTS. MORPHOLOGICAL ASPECT

¹Regional oncology center;

²Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The article presents a literary review on hormonal regulation of the breasts at different periods of ontogenesis and menstrual cycles phases. The data show peculiarities of epitheliocytes' apparatus of the breasts at different age, in pregnancy, as well as in their intact arears in mastopathy and cancer.

Key words: breasts, immunochemohistochemistry, receptors, age.

Молочные железы (МЖ) являются частью репродуктивной системы женщины, а главным регулятором их развития и функционирования является эндокринная система [6, 7, 13, 17]. Отражением регуляторного влияния эндокринной системы на формирование МЖ служат их закономерные изменения в различные сроки периода полового созревания, а также – в перименопаузальный и климактерический периоды онтогенеза, характеризующиеся значительными изменениями продукции гипофизарных гонадотропных и овариальных стероидных гормонов. Возрастные особенности гормонального статуса влияют на важнейшие процессы, определяющие состояние органа: пролиферацию, дифференцировку, апоптоз ее клеток в разные периоды жизни (пубертатный, репродуктивный, постменопауза), а также инволюцию МЖ. Эти процессы подвержены изменениям, обусловленным колебаниями концентрации ряда гормонов, закономерно происходящими в течение менструального цикла, беременности, лактации [18].

Подавляющее число морфологических исследований МЖ посвящены ее изменениям при патологических процессах, прежде всего, при опухолях. В то же время, морфологических данных о гормональной регуляции возрастных и циклических процессов в МЖ

человека немного, хотя не вызывает сомнения, что изучение особенности морфологии клеток нормальной МЖ представляет значительный интерес в связи с необходимостью адекватной оценки их изменений при различных видах дисплазий, опухолях. Кроме того, изучение гормональных влияний на железу в норме может служить лучшему пониманию причин увеличения частоты этой патологии МЖ [16, 41, 42]. В связи с этим, настоящая статья посвящена оценке некоторых характеристик состояния эпителиоцитов МЖ в норме, а также в ее непораженных участках при некоторых патологических процессах, влиянию на него изменений гормонального статуса.

Одними из главных регуляторов морфофункционального состояния МЖ являются эстрогены и прогестерон. При этом данные гормоны регулируют синтез рецепторов к ним в органах-мишенях: эстрогены стимулируют, а прогестерон подавляет синтез рецепторов эстрадиола (ЭР) и прогестерона (ПР) [5, 28, 38].

Считается, что нарушение баланса между эстрогенами и прогестероном – это закономерный результат возрастных изменений организма женщины, являющихся важным звеном в патогенезе развития дисгормональных заболеваний МЖ [2, 39, 40, 51, 55]. При этом возникающие отклонения могут при изменениях

рецепторного аппарата МЖ обуславливать патологические процессы в ней [6].

Рецепторы в МЖ к эстрогенам. ЭР являются транскрипционными факторами, которые формируют специализированный аппарат, модифицирующий доступ к промоторным участкам эстрогензависимых генов. Наряду с классическими ЭР (ER- α) был выделен еще один тип рецепторов, получивший название ER- β [54], отличающейся от ER- α по лигандсвязывающей и функциональной активности, первичной и вторичной структуре, наличию β -изоформы. Продукция ER- α и ER- β регулируется разными генами, на что указывает хромосомная локализация последних [46]. Данные о связи между содержанием ЭР- α в опухолевой ткани и продукцией в ней эстрогенов представлены в небольшом числе наблюдений и являются весьма противоречивыми, а в отношении ЭР- β – практически отсутствуют [26, 46]. Изменение экспрессии гена рецептора эстрадиола в клетках опухоли МЖ наблюдается чаще, чем в нормальных тканях-мишенях [46]. Наибольшая экспрессия ЭР- β обнаружена в тканях МЖ и в опухолях МЖ, где ЭР- β коэкспрессируется с ЭР- α . В некоторых исследованиях показано увеличение содержания α -ЭР в эпителии при пролиферативных формах фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ). Значительный интерес представляет изучение роли ЭР- β при нормальном росте и опухолевой трансформации клеток, при которых эстрогены могут быть как промоторами, так и инициаторами многоступенчатого процесса опухолеобразования [33].

Эстрогены рассматриваются в качестве кофакторов, усиливающих клеточное деление. Попадая в клетку, они активируют ЭР, находящиеся в цитоплазме. Взаимодействие гормона с рецептором активирует последний и способствует его проникновению в ядро. Попадая в ядро, гормонорецепторный комплекс стимулирует экспрессию эстрогензависимых генов, которые контролируют клеточную пролиферацию и повышают чувствительность клеток к факторам, активирующим гиперпластические процессы. Наличие ЭР- α показано также в ядрах и в меньшей степени в цитоплазме нейронов холинергических структур человека [9].

Установлено, что ЭР- β обнаруживается в тканях нормальной МЖ гораздо чаще, чем ЭР- α [2]. Данная закономерность подтверждается проведенными нами иммуногистохимическими (ИГХ) исследованиями, в результате которых показано, что в МЖ женщин младше 30 лет ЭР- α не выявляются, тогда как в более старшем возрасте (от 40 до 88 лет) они обнаруживаются. Также установлено, что непораженная ткань МЖ при наличии в ней раковой опухоли и очагов ФКМ отличается от контрольных групп (женщин одного возраста, без опухоли в МЖ) по реакции на ЭР- α [24]. Имеются данные, что во время беременности экспрессия ЭР- α снижается, а экспрессия ЭР- β повышается [2].

Рецепторы в МЖ к прогестерону. Основным прогестагенным гормоном (прогестином) является прогестерон, который секретируется преимущественно желтым телом яичников. В настоящее время выделен классический ядерный ПР, который экспрессируется в клетке в виде двух изоформ: А (ПР-А) и В (ПР-В) [29]. Экспрессия прогестерона и чувствительность к проге-

стинам находится под контролем эстрогенов. Нормальное функционирование ПР является важным показателем, как интактности передачи эстрогенного сигнала, так и гарантом реализации влияния прогестинов на ткани-мишени репродуктивной системы. Прогестерон противодействует увеличению проницаемости капилляров, уменьшает интенсивность циклического отека соединительнотканной стромы МЖ. Дефицит секреции прогестерона сопровождается задержкой жидкости, которая в основном концентрируется в жировой и соединительной ткани, увеличением массы МЖ за счет протоков и стромальной ткани, что обуславливает болевой синдром в пубертатном, пременопаузальном периодах и во время беременности [10]. Прогестерон в МЖ, также как и эстрогены, вызывает пролиферацию клеток через их взаимодействие со специфическими рецепторными системами [59]. Зависимость содержания ПР в эпителии МЖ от ее морфофункциональных характеристик позволяет считать, что особенности становления овариальной функции (возраст менархе) и наличие полноценного периода лактации тесно связаны с развитием рецепторного аппарата в МЖ [12]. При исследовании ИГХ-реакции на ПР в эпителиоцитах МЖ было установлено, что наиболее высокие ее показатели – у молодых женщин. В последующем, у женщин более старших возрастных групп в клетках протоков наблюдается снижение реакции [23].

Учитывая приведенные данные, рассмотрим особенности некоторых морфологических характеристик МЖ, обусловленные возрастом, а также циклическими и иными изменениями эндокринного статуса.

Возрастные особенности морфологии МЖ. Закладка МЖ происходит на 6-й неделе внутриутробной жизни из элементов эктодермы. Каждая МЖ состоит при этом из 15-20 сложных трубчато-альвеолярных желез [7, 19, 30, 51, 52]. В течение 3-го и 4-го месяца внутриутробного развития формируется выстилка главных протоков, а группы клеток, расположенные на их концах, образуют в дальнейшем мелкие протоки и концевые секреторные отделы [18]. На 15-25-й неделе пренатального развития происходит почкование и разветвление протоков, «эпителиальные почки» подвергаются канализации и дают начало протоковым структурам [40, 43, 45]. Таким образом, при рождении девочки в МЖ образуются только некоторые протоки. При этом установлено, что ПР в ткани МЖ плода выявляются на 33-й неделе беременности [27, 31]. У новорожденного ребенка в МЖ различают выводные протоки, собранные в сосок, и расположенные в глубине железы ветвящиеся трубочки – молочные ходы. У новорожденных обоего пола МЖ может увеличиваться при высоком уровне секреции гипофизарных гормонов в этот период [51]. Гормоны, циркулирующие в системе мать-плацента-плод и продуцируемые яичниками новорожденной, а также – поступающие с молоком матери, обуславливают особенности размерных характеристик эпителиоцитов главных протоков, а также концентрации в их клетках нуклеиновых кислот [25].

Вплоть до начала пубертатного периода МЖ у мальчиков и девочек одинаковы [6, 18, 51, 52, 58]. У девочек приблизительно за шесть месяцев до менархе

происходит активизация роста и развития МЖ, что является первым признаком начала полового созревания [14, 51]. Под влиянием лютеинизирующего гормона и эстрогенов происходят увеличение объема железистого и соединительнотканного компонентов, развитие системы выводных протоков, интенсифицируется пролиферация железистого эпителия. Сочетанное действие пролактина и прогестерона в позднем пубертате (в 14-17 лет) обуславливает увеличение числа долек МЖ, альвеол в них.

С 10-12 лет у девочек аденогипофиз значительно увеличивает продукцию фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, которые стимулируют созревание овариальных фолликулов и секрецию эстрогенов [18]. У здоровых девочек в этом возрасте наблюдается длительный период постоянного воздействия эстрогенов на МЖ, что способствует их росту. Уровень прогестерона при этом низкий [1, 49, 51]. ИГХ-реакция на ЭР-α в эпителиоцитах МЖ девочек и женщин в возрасте до 30 лет была отрицательной, достигала максимума у 40-50-летних, снижалась в 51-65 лет и снова возрастала в пожилом и старческом возрасте (66-88 лет). Таким образом, по данным авторов ЭР в МЖ женщин в возрасте до 30 лет ИГХ-реакция не выявляет. Этот факт, по мнению авторов, связан с тем, что в данном возрасте более часто в железе обнаруживаются ЭР-β, тогда как при проведении ИГХ-реакций выявляются ЭР-α, появляющиеся в нормальной ткани МЖ в более старших возрастных группах [24]. В то же время, было показано, что у женщин моложе 30 лет реакция на ПР в эпителиоцитах разных локализаций в МЖ была более высокой по сравнению с таковой в более старших возрастных группах [23]. Размеры ядер и ядрышек в эпителиоцитах протоков также были максимальными в МЖ женщин в возрасте до 30 лет [25].

После наступления менопаузы, вследствие снижения концентрации эстрогенов и прогестерона, в МЖ проявляется тенденция к атрофии эпителиального и соединительнотканного компонентов [30]. Прогестерон у женщин в постменопаузе имеет надпочечниковый генез. Дефицит эстрогенов у женщин в перименопаузе является причиной формирования классических климактерических нарушений [21]. В этом периоде (у женщин 51-65 лет) при проведении ИГХ-реакций обнаруживается снижение числа реагирующих на ЭР клеток в эпителии внутри- и междольковых протоков, альвеолярных молочных ходов. При этом наблюдается также снижение интенсивности реакции на ПР в протоках [23, 24].

При морфометрическом исследовании МЖ женщин в возрасте 14-88 лет было выявлено, что максимальные размеры ядер и ядрышек в эпителии протоков в возрастных группах 14-30 лет и 31-40 лет, а максимальная концентрация РНК в цитоплазме эпителиоцитов – в возрасте 14-30 лет. В климактерическом периоде данные показатели снижаются [25].

МЖ в течение менструального цикла. Изменения концентрации гипофизарных и овариальных гормонов, характеризующие разные фазы цикла, отражаются на морфологии МЖ [6]. В предменструальном периоде внутри- и внедольковые протоки находятся в состоянии выраженной гиперплазии, в лютеиновой

фазе менструального цикла в МЖ под влиянием прогестерона происходит разрастание протоков, увеличение числа млечных протоков, их расширение и скопление в просветах продуктов секреции, активируется пролиферация эпителия, количество ЭР снижается [39, 40, 51]. В фолликулярной фазе в МЖ постепенно усиливаются пролиферативные процессы, преимущественно в протоках. Это продолжается в лютеиновой фазе, преимущественно в секреторных отделах [7]. В конце фолликулярной фазы происходит увеличение концентрации эстрогенов, которые вызывают гиперплазию железистого эпителия в долях, усиливающуюся затем под действием прогестерона [57]. В течение каждого менструального цикла эстрогены стимулируют пролиферацию эпителиальных клеток, которые впоследствии подвергаются апоптозу [17].

МЖ при беременности и лактации. В период беременности на процессы пролиферации и дифференцировки ткани МЖ большое влияние оказывают гормоны (эстрогены, прогестерон, хорионический гонадотропин, пролактин), вырабатываемые в очень больших количествах плацентой, а также факторы роста. Под сочетанным влиянием плацентарных эстрогенов и гестагенов в МЖ происходят закономерные морфофункциональные изменения, отражающие подготовку к лактации [8]. Гормональным триггером продукции молока альвеолярными клетками и его секреции в протоки МЖ является снижение уровня эстрогенов и прогестерона в циркулирующей крови сразу после родов. В послеродовом периоде под влиянием пролактина происходит окончательная дифференцировка тканей МЖ, стимулируется развитие секреторных отделов МЖ [1, 44]. При этом имеет значение способность пролактина увеличивать содержание ЭР в ткани МЖ. Эстрогены опосредованно, через гипоталамус и гипофиз, активизируют экспрессию гена пролактина, увеличивая его концентрацию [16]. Секреция молозива во время беременности блокируется высокими концентрациями эстрогенов и прогестерона, которые препятствуют взаимодействию пролактина с рецепторами на поверхности альвеолярных клеток. Сразу после родов уровень этих гормонов в крови женщины снижается и лактопоэтическое действие пролактина резко возрастает [4].

Прогестерон в период беременности стимулирует ветвление млечных протоков и развитие секреторных отделов [27]. У человека ПР экспрессируются преимущественно эпителиальными клетками долек и протоков МЖ [56]. В тканях МЖ концентрация прогестерона выше, чем в плазме крови. Обладая синергичным с эстрогенами действием, на ткани МЖ прогестерон вызывает развитие железистой ткани, стимулирует увеличение числа долек и альвеол, одновременно блокируя лактацию во время беременности [6, 11].

При проведении ИГХ-реакции была дана оценка ЭР, РП, пролиферативной активности эпителиоцитов МЖ 3 беременных женщин с фиброаденомами (ФА) МЖ. Анализ этих показателей проводился в участках, расположенных вне патологических процессов. ЭР были выявлены в концевых отделах, внутريدольковых и междольковых протоках (интенсивность – 0-1 балл). РП выявлялись в концевых отделах, внутри- и междольковых протоках (интенсивность – 0-2 балла). Проллифератив-

ная активность обнаруживалась в концевых отделах и, в большем объеме – в выводных протоках [22].

Морфологические изменения в МЖ при патологических процессах, обусловленных изменениями эндокринного статуса. Высокая чувствительность структур МЖ к гормональным факторам, циклический характер изменений в системе регуляции половой сферы, а также высокая динамичность морфофункционального состояния предопределяют риск различных патологических дисгормональных процессов в этом органе [5, 6, 8, 13, 17]. ФКМ является наиболее частой дисгормональной доброкачественной патологией МЖ женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [13, 20]. ФКМ может являться промежуточной стадией в развитии злокачественного процесса [15].

Нарушение баланса эстрогенов и прогестерона – результат возрастных изменений организма женщины, которые могут являться главной причиной возникновения дисгормональных заболеваний МЖ, проявляясь обычно гиперэстрогенией, служащей базой формирования различных заболеваний органов-мишеней половой системы, в том числе и МЖ [17, 50]. При прогестерондефицитных состояниях избыток эстрогенов

вызывает пролиферацию клеток МЖ и нарушения ее рецепторного аппарата [17, 32, 34, 35, 36].

Следует отметить, что жировая ткань МЖ также содержит много ЭР и гораздо меньше ПР и выступает в качестве депо эстрогенов, прогестерона. Этот процесс с возрастом усиливается, что возможно становится одним из факторов увеличения риска развития опухолей МЖ [53].

Исследование с помощью ИГХ-реакции МЖ при ФКМ (вне очагов патологического процесса) установило, что при ФКМ реакция на ЭР по количеству и интенсивности была достоверно ниже, чем в контрольной группе (МЖ женщин одного возраста, без мастопатии), а реакция на ПР была более интенсивной во внутридольковых и междольковых протоках [23, 24].

Изложенные данные свидетельствуют о том, что морфологические исследования МЖ человека, осуществляемые с применением ИГХ-реакций, морфометрии и цитофотометрии, могут способствовать более глубокому пониманию гистофизиологии этого органа, а также – способствовать более объективной оценке изменений МЖ при патологических процессах в ней.

Литература

1. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Руднева О.Д. Пролактин и молочные железы: норма и патология // Гинекология. – 2012. – Т. 1, № 14. – С. 12-16.
2. Бабичев В.Н., Марова Е.И., Федотчева Т.А., Шимановский Н.Л. Рецепторы эстрогенов в диагностике и лечении гормонозависимых опухолей // Проблемы эндокринологии. – 2009. – Т. 55, № 4. – С. 34-36.
3. Байлюк Е.Н. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у больных миомой матки // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 1. – С. 98-105.
4. Бекарова А.М. Грудное вскармливание // CONSILIUM MEDICUM / Педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 8-13.
5. Борисенков М.Ф. Корреляционные взаимоотношения между рецепторами половых гормонов в нормальной и опухолевой тканях-мишенях // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2002. – Т. 88, № 7. – С. 894-899.
6. Двенадцатова О.И., Озерова О.Е. Влияние гормональной терапии на циклах индукции овуляции на структуру молочных желез у женщин при бесплодии // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 15-17.
7. Дедов И.И. Эндокринология. – М: Гэотар-Медиа, 2007. – С. 413-417.
8. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б., Скрабин О.Н., Цвелев Ю.В. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфо-функциональное состояние молочных желез // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – № 2. – С. 75-84.
9. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л. Роль метаболитов эстрогенов в канцерогенезе репродуктивных органов // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 3. – С. 55-59.
10. Корженкова Г.П. Гормональные препараты локального действия в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Гинекология. – 2001. – № 4. – С. 142-144.
11. Майоров М.В. Мастопатия: лечение или наблюдение? // Новая Аптека. – 2013. – № 3. – С. 32-34.
12. Мусина Е.В., Костючек И.Н., Коган И.Ю. Содержание прогестероновых рецепторов в ткани молочной железы у больных различными формами фиброзно-кистозной болезни // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 4. – С. 75-79.
13. Овсянникова Т.В. Возможности терапии дисгормональной патологии молочных желез, сочетающейся с гинекологическими заболеваниями // Русский Медицинский Журнал. – 2009. – № 16. – С. 1018-1021.
14. Окулов А.Б., Адамян Л.В., Бровин Д.Н., Богданова Е.А. Молочные железы и их заболевания у детей. – М: МИА. – 2010. – С. 65-70.
15. Сабилов А.Х., Федоров Н.М., Шайн А.А., Вазенина А.А., Бычков В.Г. Подходы к превентивной маммологии // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – № 1. – С. 94-97.
16. Станоевич И.В. Дискуссионные аспекты физиологии женской репродуктивной системы: медицинская и демографическая проблемы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 2. – С. 73-77.
17. Тагиева Т.Т. Доброкачественные заболевания молочных желез у женщин позднего репродуктивного возраста: возможности трансдермальной гестагенной терапии // Гинекология. – 2005. – № 4. – С. 196-199.
18. Туркина Н.В. Что мы знаем о молочных железах и их болезнях // Медицинская сестра. – 2002. – № 2. – С. 28-31.
19. Филиппова Е.М., Щеголев А.И., Дубова Е.А., Кармазановский Г.Г. Добавочная молочная железа и ее поражения // Медицинская визуализация. – 2008. – № 5. – С. 88-93.
20. Чайка В.К., Сергиенко М.Ю., Желтоноженко Л.В. Лечение больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез с позиции эндокринологической гинекологии // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 71-75.

21. Чеботникова Т.В., Андреева Е.Н. Дефицит андрогенов у женщин: новая проблема и новые возможности тканеселективных модуляторов (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 4. – С. 51-56.
22. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В., Буробин И.Н., Кудянов Е.Г. Иммуногистохимический анализ рецепторов эстрогенов и прогестерона, пролиферации в эпителиоцитах молочной железы // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 102-105.
23. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. Иммуногистохимический анализ рецепторов к прогестерону в молочных железах в норме и при некоторых патологических процессах // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 2. – С. 72-74.
24. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я., Беков С.В. Иммуногистохимический анализ рецепторов к эстрогенам в молочных железах в норме и при некоторых патологических процессах // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 4. – С. 48-50.
25. Шайкина А.С., Рыжавский Б.Я. Морфометрический и гистохимический анализ эпителиоцитов молочных желез в норме и при некоторых патологических процессах // Дальневосточный медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 60-63.
26. Bai M., Agnantis N.J., Kamina S., et al. In vivo cell kinetics in breast carcinogenesis // Breast Cancer Res. – 2001. – Vol. 3. – P. 276-283.
27. Biserka M.G., Conneely O.M. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform // Biochemistry. – 2003. – Vol. 100, № 17. – P. 9744-9749.
28. Bouchard P., et al. Immunocytochemical localization of oestradiol and progesterone receptors in human endometrium: a tool to assess endometrial maturation // Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol. – 1991. – Vol. 5, № 1. – P. 107-115.
29. Cahill M.A. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2007. – Vol. 105. – P. 16-36.
30. Collins C., Schnitt J. Breast // Histology for pathologists. – 2007. – Vol. 3. – P. 58-70.
31. Conneely O.M., et al. Reproductive Functions of Progesterone Receptors // Recent Progress in Hormone Research. – 2002. – Vol. 57. – P. 339-355.
32. Couch F.J. BRCA I mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 1997. – Vol. 336. – P. 1409-1415.
33. Cunha G.R., Cooke P.S., Kurita T. Role of stromal-epithelial interactions in hormonal responses // Arch. Histol. Cytol. – 2004. – Vol. 67. – P. 417-434.
34. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. Global consensus statement on menopausal hormone therapy // Climacteric. – 2013. – Vol. 16. – P. 203-204.
35. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast // Maturitas. – 2003. – Vol. 46. – P. 59-69.
36. Faden H. Mastitis in children from birth to 17 years // Pediatr Inf Dis J. – 2005. – Vol. 24, № 12. – P. 1113.
37. Foidart J.M., Colin C., Denoo X. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells // Fertil. Steril. – 1998. – Vol. 69. – P. 963-969.
38. Fung H.Y., et al. Study of oestrogen and progesterone receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle by immunocytochemical analysis // Gynecol. Obstet. Invest. – 1994. – Vol. 38, № 3. – P. 186-190.
39. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. Production and Action of Estrogens // New Engl J Med. – 2002. – Vol. 346, № 5. – P. 340-352.
40. Howard B.A., Custerson B.A. Human breast development // Mammary Gland Biol Neopl. – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 119-137.
41. Iton J., Yasumura K., Takeshita T., et al. Three-dimensional imaging of tumor angiogenesis // Anal. Quant. Histol. – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 85-90.
42. Jensen H.M. Breast pathology, emphasizing precancerous and cancer-associated lesions // New York: Alan R. Liss, 1981. – P. 41-86.
43. Jordan K., Laumann A., Conrad S., et al. Axillary mass in a 20-year-old woman: diagnosis axillary accessory breast tissue // Arch. Dermatol. – 2001. – Vol. 137. – P. 1367-1372.
44. Kelly P.A., Bachelot A., Kedzia C., Hennighausen L., Ormandy C.J., Kopchick J.J., Binart N. The role of prolactin and growth hormone in mammary gland development // Mol Cell Endocrinol. – 2002. – Vol. 197. – P. 127-131.
45. Laor T., Collins M.H., Emery K. H., et al. MRI appearance of accessory breast tissue: a diagnostic consideration for an axillary mass in a peripubertal or pubertal girl // Am. J. Roent. – 2004. – Vol. 183. – P. 1779-1781.
46. Leygue E., Dotzlaw H., Watson P.H., Murphy L.C. Altered expression of estrogen receptor- α variant messenger RNAs between adjacent normal breast and breast tumor tissues // Breast Cancer Res. – 2000. – Vol. 2. – P. 64-72.
47. Longacre T.A., Bartow S.A. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle // Am J. Surg. Pathol. – 1986. – Vol. 10. – P. 382-393.
48. Nelson J.L., Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis // Rheum. Dis. Clin. North. Amer. – 1997. – Vol. 23. – P. 195-212.
49. Oftedal O.T. The mammary gland and its origin during synapsis evolution // J Mammary Gland Biol Neopl. – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 225-258.
50. Parlati E., et al. Hormonal profile in benign breast disease. Endocrine status of cyclical mastalgia patients // J. Endocrinol Invest. – 1988. – Vol. 11, № 9. – P. 83-679.
51. Russo J., Russo I.H. Development of the human breast // Maturitas. – 2004. – Vol. 49. – P. 2-15.
52. Schedin P., Hovey R.C. Editorial: The mammary stroma in normal development and function // J Mammary Gland Biol Neopl. – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 275-277.
53. Shaaban A.M., O'Neill P.A., Davies M.P., et al. Declining estrogen receptor-beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia // Am J. Surg. Pathol. – 2003. – Vol. 27. – P. 1502-1512.
54. Shaw J.A., Udokang K., Mosquera J.M., Chauhan H., Jones J.L., Walker R.A. Oestrogen receptors alpha and beta differ in normal human breast and breast carcinomas // J. Pathol. – 2002. – Vol. 198. – P. 450-457.
55. Shoker B.S., Jarvis C., Clarke R.B., et al. Abnormal regulation of the estrogen receptor in benign breast lesions // J. Clin. Pathol. – 2000. – Vol. 53, № 10. – P. 778-783.

56. Sivaraman L., et al. Early exposure of the rat mammary gland to estrogen and progesterone blocks co-localization of estrogen receptor expression and proliferation // *J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 171. – P. 75-83.

57. Soderqvist G., Olsson H., Wilking N., et al. Metabolism of oestrone sulfate by normal breast tissue: influence of menopausal status and oral contraceptives // *J. Steroid BiochemMol Biol.* – 1994. – Vol. 48. – P. 4-221.

58. Sultan C. Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence – Based Clinical Practice // *Endocrine Development.* – 2004. – Vol. 7. – P. 183-197.

59. Vornerr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – P. 154-161.

Literature

1. Andreeva E.N., Khamoshina M.B., Rudneva O.D. Prolactin and mammary glands: norm and pathology // *Gynecology.* – 2012. – Vol. 1, № 14. – P. 12-16.

2. Babichev V.N., Marova E.I., Fedotcheva T.A., Shimanovsky N.L. Estrogen receptors in the diagnosis and treatment of hormone-dependent tumors // *Problems of Endocrinology.* – 2009. – Vol. 55, № 4. – P. 34-36.

3. Bailyuk E.N. Clinical and morphological features of a proliferation process in the mammary gland of a patient with uterine myoma // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* – 2010. – № 1. – P. 98-105.

4. Bekarova A.M. Breast-feeding // *CONSILIUM MEDICUM / Pediatrics.* – 2009. – № 3. – P. 8-13.

5. Borisenkov M.F. Correlation between sex hormone receptors in normal and cancerous target tissues // *Russian Journal of Physiology (Sechenov Physiology Journal)* – 2002. – Vol. 88, № 7. – P. 894-899.

6. Dvenadtsatova O.I., Ozerova O.E. The effect of hormone therapy during ovulation induction cycles on the structure of mammary glands in reproductively-challenged women // *Obstetrics and Gynecology.* – 2003. – № 3. – P. 15-17.

7. Dedov I.I. *Endocrinology.* – M.: GEOTAR-MEDIA, 2007. – P. 413-417.

8. Kira E.F., Beskrovny S.V., Ilyin A.B., Skryabin O.N., Tsvelyov Yu.V. The effect of progestational drugs on morphofunctional state of mammary glands // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* – 2000. – № 2. – P. 75-84.

9. Kiselev V.I., Muizhnek E.L. The role of estrogen metabolites in carcinogenesis of reproductive organs // *Obstetrics and Gynecology.* – 2006. – № 3. – P. 55-59.

10. Korzhenkova G.P. Hormonal preparations of localized action in the treatment of benign mammary gland tumors // *Gynecology.* – 2001. – № 4. – P. 142-144.

11. Maiorov M.V. Mastopathy: treatment or follow-up? // *New Pharmacy.* – 2013. – № 3. – P. 32-34.

12. Musina E.V., Kostyuchek I.N., Kogan I.Yu. Progesterone receptor content in the tissues of mammary glands in patients with different forms of fibrocystic breast disease // *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* – 2011. – № 4. – P. 75-79.

13. Ovsyannikova T.V. Abilities of therapy for dys hormonal mammary gland pathology in females with gynecological diseases // *Russian Medical Journal.* – 2009. – № 16. – P. 1018-1021.

14. Okulov A.B., Adamyan L.V., Brovin D.N., Bogdanova E.A. Diseases and conditions of mammary glands in children. – M.: MIA. – 2010. – P. 65-70.

15. Sabirov A.Kh., Fedorov N.M., Shain A.A., Vazhenina A.A., Bychkov V.G. The approaches to

preventive mammology // *Russian Biotherapeutic Journal.* – 2009. – № 1. – P. 94-97.

16. Stanoyevich I.V. Controversial aspects of the physiology of female reproductive system: medical and demographic problems // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* – 2012. – № 2. – P. 73-77.

17. Tagiyeva T.T. Benign mammary gland diseases in women of older reproductive age: transdermal and gestagenic therapy options // *Gynecology.* – 2005. – № 4. – P. 196-199.

18. Turkina N.V. What we know about mammary glands and their diseases // *Nurse.* – 2002. – № 2. – P. 28-31.

19. Filippova E.M., Shchegolev A.I., Dubova E.A., Karmazanovsky G.G. Accessory mammary gland and its lesions // *Medical Visualization.* – 2008. – № 5. – P. 88-93.

20. Chaika V.K., Sergienko M.Yu., Zheltonozhenko L.V. Treatment of patients with dys hormonal mammary gland pathology from the endocrinous gynecology perspective // *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* – 2009. – № 1. – P. 71-75.

21. Chebotnikova T.V., Andreeva E.N. Androgen deficiency in women: a new problem and new options of selective tissue modulators (literature review) // *Reproduction problems.* – 2006. – Vol. 12, № 4. – P. 51-56.

22. Shaykina A.S., Ryzhavsky B.Ya., Bekov S.V., Burobin I.N., Kudyanov E.G. Immuno-histochemical analysis of estrogen and progesterone receptors, proliferation of epithelial cells in the mammary gland // *Far Eastern Medical Journal.* – 2010. – № 2. – P. 102-105.

23. Shaykina A.S., Ryzhavsky B.Ya., Bekov S.V. Immuno-histochemical analysis of progesterone receptors in mammary glands in healthy patients and in patients with some pathological processes // *Far Eastern Medical Journal.* – 2012. – № 2. – P. 72-74.

24. Shaykina A.S., Ryzhavsky B.Ya., Bekov S.V. Immuno-histochemical analysis of estrogen receptors in mammary glands in healthy patients and in patients with some pathological processes // *Far Eastern Medical Journal.* – 2012. – № 4. – P. 48-50.

25. Shaykina A.S., Ryzhavsky B.Ya. Morphometric and histochemical analysis of epithelial cells in healthy patients and in patients with some pathological processes // *Far Eastern Medical Journal.* – 2014. – № 1. – P. 60-63.

26. Bai M., Agnantis N.J., Kamina S., et al. In vivo cell kinetics in breast carcinogenesis // *Breast Cancer Res.* – 2001. – Vol. 3. – P. 276-283.

27. Biserka M.G., Conneely O.M. Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform // *Biochemistry.* – 2003. – Vol. 100, № 17. – P. 9744-9749.

28. Bouchard P., et al. Immunocytochemical localization of oestradiol and progesterone receptors in human endometrium: a tool to assess endometrial maturation // *Baillieres Clin. Obstet. Gynaecol.* – 1991. – Vol. 5, № 1. – P. 107-115.
29. Cahill M.A. Progesterone receptor membrane component 1: an integrative review // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2007. – Vol. 105. – P. 16-36.
30. Collins C., Schnitt J. Breast // *Histology for Pathologists.* – 2007. – Vol. 3. – P. 58-70.
31. Conneely O.M., et al. Reproductive Functions of Progesterone Receptors // *Recent Progress in Hormone Research.* – 2002. – Vol. 57. – P. 339-355.
32. Couch F.J. BRCA I mutations in women attending clinics that evaluate the risk of breast cancer // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 1409-1415.
33. Cunha G.R., Cooke P.S., Kurita T. Role of stromal – epithelial interactions in hormonal responses // *Arch. Histol. Cytol.* – 2004. – Vol. 67. – P. 417-434.
34. De Villiers T.J., Gass M.L.S., Haines C.J. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy // *Climacteric.* – 2013. – Vol. 16. – P. 203-204.
35. Druckmann R. Progestins and their effects on the breast // *Maturitas.* – 2003. – Vol. 46. – P. 59-69.
36. Faden H. Mastitis in children from birth to 17 years // *Pediatr Inf Dis J.* – 2005. – Vol. 24, № 12. – P. 1113.
37. Foidart J.M., Colin C., Denoo X. Estradiol and progesterone regulate the proliferation of human breast epithelial cells // *Fertil. Steril.* – 1998. – Vol. 69. – P. 963-969.
38. Fung H.Y., et al. Study of oestrogen and progesterone receptors in normal human endometrium during the menstrual cycle by immunocytochemical analysis // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1994 – Vol. 38, № 3. – P. 186-190.
39. Gruber C.J., Tschugguel W., Schneeberger C., Huber J.C. Production and Action of Estrogens // *New Engl J Med.* – 2002. – Vol. 346, № 5. – P. 340-352.
40. Howard B.A., Custerson B.A. Human breast development // *Mammary Gland BiolNeopl.* – 2000. – Vol. 5, № 2. – P. 119-137.
41. Iton J., Yasumura K., Takeshita T., et al. Three – dimensional imaging of tumor angiogenesis // *Anal. Quant. Histol.* – 2000. – Vol. 22, № 1. – P. 85-90.
42. Jensen H.M. Breast pathology, emphasizing precancerous and cancer-associated lesions // *New York: Alan R. Liss,* 1981. – P. 41-86.
43. Jordan K., Laumann A., Conrad S., et al. Axillary mass in a 20-year-old woman: diagnosis axillary accessory breast tissue // *Arch. Dermatol.* – 2001. – Vol. 137. – P. 1367-1372.
44. Kelly P.A., Bachelot A., Kedzia C., Hennighausen L., Ormandy C.J., Kopchick J.J., Binart N. The role of prolactin and growth hormone in mammary gland development // *Mol Cell Endocrinol.* – 2002. – Vol. 197. – P. 127-131.
45. Laor T., Collins M.H., Emery K. H., et al. MRI appearance of accessory breast tissue: a diagnostic consideration for an axillary mass in a peripubertal or pubertal girl // *Am. J. Roent.* – 2004. – Vol. 183. – P. 1779-1781.
46. Leygue E., Dotzlaw H., Watson P.H., Murphy L.C. Altered expression of estrogen receptor- α variant messenger RNAs between adjacent normal breast and breast tumor tissues // *Breast Cancer Res.* – 2000. – Vol. 2. – P. 64-72.
47. Longacre T.A., Bartow S.A. A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle // *Am J. Surg. Pathol.* – 1986. – Vol. 10. – P. 382-393.
48. Nelson J.L., Ostensen M. Pregnancy and rheumatoid arthritis // *Rheum. Dis. Clin. North. Amer.* – 1997. – Vol. 23. – P. 195-212.
49. Oftedal O.T. The mammary Gland and Its Origin During Synapsis Evolution // *J Mammary Gland BiolNeopl.* – 2002. – Vol. 7, № 3. – P. 225-258.
50. Parlati E., et al. Hormonal profile in benign breast disease. Endocrine status of cyclical mastalgia patients // *J. Endocrinol Invest.* – 1988. – Vol. 11, № 9. – P. 83-679.
51. Russo J., Russo I.H. Development of the human breast // *Maturitas.* – 2004. – Vol. 49. – P. 2-15.
52. Schedin P., Hovey R.C. Editorial: The mammary stroma in normal development and function // *J Mammary Gland BiolNeopl.* – 2010. – Vol. 15, № 3. – P. 275-277.
53. Shaaban A.M., O'Neill P.A., Davies M.P., et al. Declining estrogen receptor-beta expression defines malignant progression of human breast neoplasia // *Am J. Surg. Pathol.* – 2003. – Vol. 27. – P. 1502-1512.
54. Shaw J.A., Udokang K., Mosquera J.M., Chauhhan H., Jones J.L., Walker R.A. Oestrogen receptors alpha and beta differ in normal human breast and breast carcinomas // *J. Pathol.* – 2002. – Vol. 198. – P. 450-457.
55. Shoker B.S., Jarvis C., Clarke R.B., et al. Abnormal regulation of the estrogen receptor in benign breast lesions // *J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 53, № 10. – P. 778-783.
56. Sivaraman L., et al. Early exposure of the rat mammary gland to estrogen and progesterone blocks co-localization of estrogen receptor expression and proliferation // *J. Endocrinol.* – 2001. – Vol. 171. – P. 75-83.
57. Soderqvist G., Olsson H., Wilking N., et al. Metabolism of oestrogen sulfate by normal breast tissue: influence of menopausal status and oral contraceptives // *J. Steroid Biochem Mol Biol.* – 1994. – Vol. 48. – P. 4-221.
58. Sultan C. Pediatric and Adolescent Gynecology. Evidence – Based Clinical Practice // *Endocrine Development.* – 2004. – Vol. 7. – P. 183-197.
59. Vornerr H. Fibrocystic breast disease: pathophysiology, pathomorphology, clinical picture, and management // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1986. – P. 154-161.

Координаты для связи с авторами: Шайкина Александра Сергеевна – зав. патологоанатомическим отделением КГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», тел. 8-(4212)-41-06-29, e-mail: shushulka@mail.ru; Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, зав. кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru.

