

Перспективы гормональной контрацепции у пациенток с заболеваниями молочной железы: эффект улыбки Моны Лизы

М.Р. Оразов[✉], В.Е. Радзинский, Е.Д. Долгов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Одним из самых актуальных вопросов современной репродуктивной медицины являются заболевания молочной железы (МЖ). Данный орган является неотъемлемой частью женской репродуктивной системы и подвергается циклическим изменениям в ходе менструального цикла. Современное «нозологическое трио» МЖ представлено мастодинией, доброкачественной дисплазией и раком МЖ. Данные болезни имеют крайне высокую распространенность, а рак МЖ в свою очередь стоит на 1-м месте в структуре смертности от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы. Все эти аспекты актуализируют проведение научных исследований в сфере изучения ключевых патогенетических механизмов данных нозологий. Однако одной из самых интересных тем на повестке современной гинекологии являются особенности консультирования по подбору методов контрацепции у данных пациенток. В этой связи необходимо осветить вопрос безопасности методов гормональной контрацепции и разобрать инновации в области гормональных контрацептивов, которые могут обладать рядом протективных и риск-редуцирующих свойств в отношении заболеваний МЖ.

Ключевые слова: масталгия, мастодиния, доброкачественная дисплазия молочной железы, рак молочной железы, рецепторы эстрогена, гормональная контрацепция, эстетрол

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Долгов Е.Д. Перспективы гормональной контрацепции у пациенток с заболеваниями молочной железы: эффект улыбки Моны Лизы. Гинекология. 2023;25(3):290–300. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202360

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Prospects for hormonal contraception in patients with breast diseases: the Mona Lisa smile effect. A review

Mekan R. Orazov[✉], Viktor E. Radzinskiy, Evgeny D. Dolgov

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

Breast diseases (BD) are among the most urgent issues of modern reproductive medicine. This organ is an integral part of the female reproductive system and undergoes cyclic changes during the menstrual cycle. The modern "nosological trio" of BD is mastodynia, benign dysplasia, and breast cancer. These diseases have an extremely high prevalence, and breast cancer, in turn, ranks 1st in the structure of mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system. All these aspects warrant the research of the key pathogenetic mechanisms of these conditions. However, one of the most relevant topics in modern gynecology is the counseling on the selection of contraceptive methods in these patients. Therefore, it is necessary to address the safety of hormonal contraceptive methods and to analyze innovations in hormonal contraceptives, which may have several protective and risk-reducing properties for BD.

Keywords: mastalgia, mastodynia, benign mammary dysplasia, breast cancer, estrogen receptors, hormonal contraception, estetrol

For citation: Orazov MR, Radzinskiy VE, Dolgov ED. Prospects for hormonal contraception in patients with breast diseases: the Mona Lisa smile effect. A review. Gynecology. 2023;25(3):290–300. DOI: 10.26442/20795696.2023.3.202360

Доброкачественная дисплазия молочной железы, рак молочной железы и коморбидная гинекологическая заболеваемость: где связь?

Долгое время медицинские сообщества разных стран работали над формированием двух главных принципов

организации современной медицинской помощи – разделение медицинских компетенций и междисциплинарный подход к клиническому менеджменту пациенток. И, безусловно, данные изменения позволили создать совершенно инновационную систему здравоохранения, направленную

Информация об авторах / Information about the authors

[✉] Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Радзинский Виктор Евсеевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, засл. деят. науки РФ. E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

Долгов Евгений Денисович – клин. ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

[✉] Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Viktor E. Radzinskiy – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: radzinsky@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1101-4419

Evgeny D. Dolgov – Clinical Resident, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: 1586dolgde@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6709-5209

на оптимизацию нозологических потоков и распределение пациенток согласно их заболеваниям. Конечно же, сформировавшиеся устои необходимо сохранять, однако, как это часто бывает, мы можем наблюдать утривание современных принципов медицины, когда междисциплинарный подход переходит в разряд строгой ограниченности компетенций и игнорирования не относящихся к специальности клинициста проблем. Однако такая ситуация недопустима. Междисциплинарность подразумевает сплоченную и неразрывную работу клиницистов абсолютно различных специальностей, имеющих одну общую идеологию: *прогнозировать и профилактировать лучше, чем лечить*.

Одним из самых актуальных вопросов современной репродуктивной медицины являются заболевания молочной железы (МЖ). В рамках данной статьи мы рассмотрим доброкачественную дисплазию МЖ (ДДМЖ) и рак МЖ (РМЖ) как заболевания, основывающиеся на механизмах гиперпролиферации, а также мастодинию в качестве весьма частой нозологии в практике акушера-гинеколога, которая нередко возникает на фоне комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Однако крайне важно обсуждать особенности консультирования пациенток с гиперпролиферативными нозологиями, чтобы подобрать оптимальный метод контрацепции, поскольку принято считать, что вопрос гормональной контрацепции (ГК) у данного контингента пациенток является предметом нескончаемых дискуссий. Но вместе с тем остается множество контраверсий, касающихся молекулярных механизмов реализации патологической пролиферации клеток МЖ (КМЖ) и влияния ГК на ключевые патогенетические паттерны.

ДДМЖ подразумевает множество нозологических единиц, мастопатий, классифицируемых согласно их гистопатологическому строению. Вместе с тем согласно определению Всемирной организации здравоохранения – ВОЗ (1984 г.) ДДМЖ – это комплекс процессов, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений тканей МЖ, формированием ненормальных соотношений эпителиального и соединительнотканного компонентов и образованием в МЖ изменений фиброзного, кистозного, пролиферативного характера, которые часто, но необязательно, существуют [1].

Исходя из широты клинко-морфологических фенотипов, отмечают поразительную распространенность данной нозологической группы. Так, ДДМЖ выявляют у 20–60% женщин, что обуславливает необходимость пристального внимания к данной когорте пациенток [2]. Кроме того, при верифицированном ДДМЖ повышается риск развития РМЖ в 3–5 раз, а при наличии пролиферативных форм риск возрастает в 25–30 раз [3]. Все эти аспекты обращают наше внимание на чрезвычайную важность скрининговых осмотров у пациенток с ДДМЖ для предикции развития злокачественного процесса.

Мастодиния, или масталгия, – это клинический синдром, который проявляется болевыми ощущениями в области МЖ. Его распространенность весьма высока и достигает 70% в общей популяции [4, 5]. Данная нозология может носить как функциональный, так и органический характер, поскольку нередко возникает как при гормональных нарушениях, так и на фоне ДДМЖ и РМЖ, однако иногда может быть и экстрамаммарного генеза. Кроме того, отмечают, что мастодиния может быть потенциальным предиктором РМЖ или свидетельствовать о характере карциномы (протоковой, долевого или папиллярной) [6]. В этой связи мы обращаем внимание на мастодинию как на важный потенциальный индикатор органических причин ее возник-

новения, наиболее агрессивной из которых является РМЖ. А мы переходим к двум связанным общностью патогенеза нозологиям, в основе которых лежит гиперпролиферация эпителиальных КМЖ.

Наиболее актуальным заболеванием среди злокачественных нозологий на сегодняшний день является РМЖ, что обуславливает его самый высокий показатель смертности в структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы [7]. Кроме того, в Российской Федерации согласно официальной статистике 2020 г. на учете находились 669 тыс. женщин с верифицированными злокачественными новообразованиями МЖ. В связи с высокой заболеваемостью и летальностью мировой стандарт профилактики РМЖ подразумевает регулярные скрининговые осмотры.

Согласно ВОЗ оптимальным для скрининга возрастным интервалом является 50–75 лет, при этом необходимо проводить маммографию 1 раз в 2 года [8]. Однако в РФ есть свои особенности скрининговой программы. Так, согласно действующим отечественным рекомендациям до 40 лет рекомендуется УЗИ, а после – маммография в качестве скрининга гиперпролиферативных заболеваний МЖ (ГЗМЖ) [9]. Эффективность данной программы хорошо прослеживается в динамике: показатель смертности от РМЖ в 40–60 лет в Москве к 2012 г. снизился на 23,9% по сравнению с 2004 г. ($p < 0,05$). Но, несмотря на внедрение скрининговых программ, мы наблюдаем неуклонное ежегодное повышение общемировой заболеваемости на 1–2% [10].

Патогенез всех ГЗМЖ является мультифакториальным. Наиболее часто патологическое усиление пролиферативных процессов клеточного пула МЖ и угнетение апоптотических процессов происходит вследствие системной и локальной гормональной дисрегуляции. Кроме того, хорошо известно, что МЖ является зеркалом репродуктивной системы. Все эти аспекты подтверждают чрезвычайно важную роль акушера-гинеколога и скрининговых осмотров в первом звене медицинской помощи при ГЗМЖ для профилактики злокачественного процесса и последующей маршрутизации к онкологу в случае онкологической настоятельности.

В этой связи важно разобраться в ключевых механизмах развития ДДМЖ и РМЖ, а также установить четкую взаимосвязь негативного влияния ГК на данные механизмы. *Нам также предстоит ответить на главный вопрос настоящей статьи: «Имеем ли мы на данный момент инновации в мире ГК, способные повернуть вспять представления о взаимоотношениях ГК и ГЗМЖ, или discussion must go on?»* Мы предлагаем разобраться во всем по порядку и окунуться в мир патогенеза ГЗМЖ.

Патогенез ГЗМЖ: есть ли принцип иерархии?

ГЗМЖ – особая группа заболеваний с выраженной гетерогенностью в отношении главенствующих патогенетических триггеров. Ключевыми регуляторами механизмов гиперпролиферации КМЖ являются гормоны, играющие главную роль в физиологической регуляции работы всей репродуктивной системы. Сюда относятся гормоны стероидного ряда (эстрогены, прогестерон), пролактин, а также тиреотропный гормон [11].

Необходимо отметить циклическую мастодинию как нозологию, в основе которой не всегда лежит гиперпролиферативный паттерн. Частой причиной данной формы мастодинии являются циклические гормональные изменения в организме женщины. Вследствие динамического из-

менения уровня гормонов (преимущественно эстрогенов и пролактина) может увеличиваться объем долек МЖ за счет задержки Na и жидкости, из-за чего раздражаются нервные рецепторы, и ноцицептивные сигналы передаются в центральную нервную систему. В некоторых случаях мастодияния выступает именно в роли сигнализатора органических нарушений, таких как ДДМЖ и РМЖ.

А вместе с тем мы возвращаемся к вопросу патогенеза ГЗМЖ. Так, наиболее важными с точки зрения патогенеза данных нозологий являются гормоны эстрогенного ряда, способные провоцировать эстроген-индуцированную ДДМЖ и гормонозависимый РМЖ вследствие абсолютной или относительной гиперэстрогении. Однако в контексте ДДМЖ данная нозология наиболее часто является следствием именно относительной гиперэстрогении, связанной с потерей антагонистической по отношению к эстрогенам активности прогестерона. В данном случае наиболее частой первопричиной гиперпролиферации эпителиального компартмента МЖ являются именно прогестерондефицитные состояния.

Необходимо упомянуть и об основных представителях группы эстрогенов, которыми являются эстрон, 17β -эстрадиол (E2) и эстриол (E3) [12]. Эстрогены имеют два основных источника синтеза: овариальный и внегонадный, осуществляемые различными органами и тканями (надпочечниками, плацентой, жировой тканью и головным мозгом). Ключевым ферментом в реакции перехода андростендиона в эстрон и тестостерона в эстрадиол является ароматаза, которая относится к семейству цитохромов P450 и кодируется геном *CYP19A1*.

Эстрогены оказывают универсальное пролиферативное воздействие на большинство тканей организма [13]. Безусловно, данное свойство крайне важно с точки зрения реализации патологической пролиферации в репродуктивных органах, наиболее подверженных биологическому действию эстрогенов. Эстроген-индуцированная активация клеточной пролиферации реализуется вследствие взаимодействия E2 с эстрогеновыми рецепторами (ER) клеток, которые имеют две локализации: ядерную и мембранную. Данная рецепторная группа имеет два ключевых подвида: ER α и ER β , активация которых по одиночке индуцирует принципиально разные биологические эффекты. Так, взаимодействие эстрадиола с α -подтипом ER приводит к активации пролиферативных процессов, в то время как эффекты, реализуемые через β -рецепторы, являются антагонистическими. Однако выявлен еще один α -подобный мембранный рецептор, связанный с G-белком (G protein-coupled estrogen receptor – GPER). Чрезвычайно важно изучать ER α , поскольку у 75–80% от общей когорты пациентов с РМЖ верифицирован именно ER-положительный подтип заболевания. Кроме того, данный тип карциномы МЖ является прогностически неблагоприятным, поскольку часто сопровождается метастазами в костной ткани в краткосрочной перспективе [14]. Нельзя не отметить также и третий подтип ER, а именно ER γ , имеющих ядерную локализацию. Однако их роль в реализации пролиферативных процессов не выявлена, поскольку на сегодняшний день не определен их специфический активирующий лиганд.

Доменная структура ER как ключ к пониманию механизмов действия эстрогенов

Классическим представлением о механизмах реализации эстрадиол-опосредованных биологических эффектов является его прямое взаимодействие с транскрипцией геном-мишеней и влияние на нее [15]. В этой связи необходимо упо-

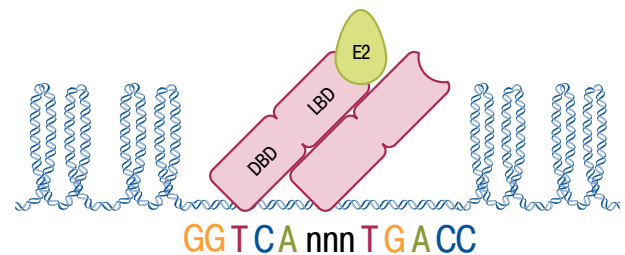
Рис. 1. Доменная структура ER [16].

Fig. 1. Estrogen receptor's (ER) domain structure [16].



Рис. 2. Геномный механизм активации транскрипции [16].

Fig. 2. Genomic mechanism of transcription activation [16].

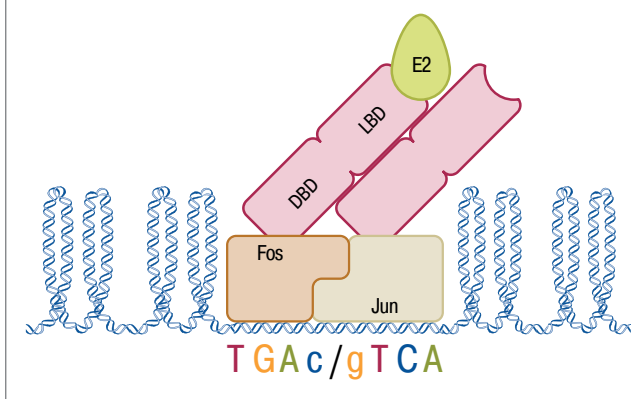
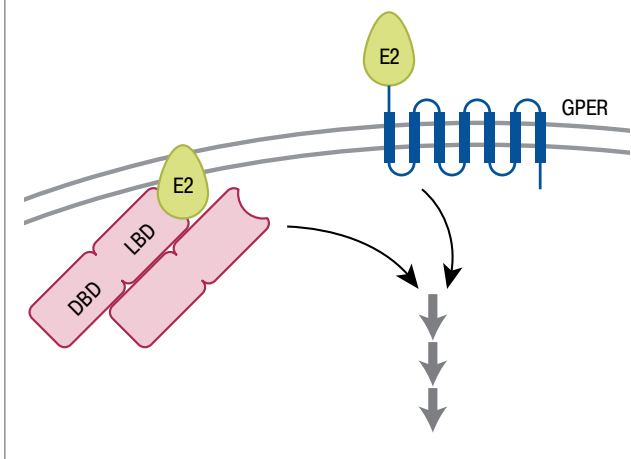


мянуть о сложной структуре данных рецепторов. Как ER α , так и ER β состоят из нескольких доменов: A, B, C, D, E и F.

Однако наиболее важными с точки зрения реализации передачи сигналов с ER являются домены C и E. C-доменный подтип, или ДНК-связывающий домен (DNA-binding domain – DBD), представляет собой ключевой сайт связывания ER со специфическими эстрогенными рецепторными элементами на ДНК. Структурное строение данного домена подразумевает наличие двух цинковых катионов, связанных с четырьмя остатками цистеина. Хелатированная форма цинка способствует поддержанию прочности доменной структуры и формирует так называемые два «цинковых пальца». Первый «палец» является участком распознавания для ДНК-сайта эстрогенных рецепторных элементов. Второй способствует связыванию данного домена с целевым сайтом ДНК. Кроме того, потенцированию связывания данного участка способствует и C-концевой фрагмент домена D («шарнирная» область ER) [17].

Вторым реперным участком в структуре ER является домен E, или лиганд-связывающий домен (ligand-binding domain – LBD). У данной области весьма сложная структура и крайне компактная упаковка, она содержит 11 α -спиралей, которые способствуют образованию высокоаффинных сайтов взаимодействия с эстрадиолом, тем самым повышая чувствительность рецепторов к E2. Связывание эстрогена с данной областью приводит к смещению 12-й спирали и активации фактора транскрипции, который способствует повышению доступности хроматина и транскрипционной активности мРНК. Совокупное действие DBD и LBD также приводит к димеризации ER, необходимых для последующего связывания с эстрогенными сайтами ДНК [16]. Регуляция взаимодействия с ER осуществляется аллостерически. Так, домены A, B и D способны регулировать биологические взаимодействия и активность ER. Вместе с тем структура и функциональная роль домена F изучается [16].

Резюме. Таким образом, наиболее важными доменами в структуре ER являются DBD и LBD. Исходя из названия, DBD обладает высоким аффинитетом к своему основному лиганду эстрадиолу и активно связывает его. Затем для облегчения взаимодействия ER с ДНК происходит FOXA1-индуцированное «разрыхление» хроматина [18]. Затем с данным сайтом ДНК взаимодействует DBD ER. За счет этих механизмов формируется своеобразная розетка,

Рис. 3. «Связанный» механизм активации транскрипции [16].**Fig. 3. "Linked" mechanism of transcription activation [16].****Рис. 4. MISS-механизмы эстроген-опосредованной активации транскрипции [16].****Fig. 4. MISS-mechanisms of estrogen-mediated transcription activation [16].**

которая передает сигналы от эстрадиола непосредственно к гену-мишени. Это в свою очередь приводит к прямому индуцированию транскрипции ряда генов.

Все эти процессы составляют классический геномный механизм активации транскрипции (рис. 2). Однако кроме прямого влияния эстрадиол может косвенно активировать процессы транскрипции за счет стимулирования выработки опосредованных транскрипционных факторов (AP-1, связывающий димер Fos/Jun), которые обуславливают так называемый «связанный» подвид геномного механизма (рис. 3).

Но вместе с тем кроме ядерной локализации ER имеют и мембранное расположение. В свою очередь их активация, обусловленная взаимодействием с LBD, приводит к запуску киназных каскадов, которые опосредованно стимулируют транскрипцию тех же генов. Однако кроме мембранных ER эстрадиол имеет еще одну точку приложения, а именно мембранный GPER, активация которого приводит к включению тех же протеинкиназных каскадов, что и для мембранных ER. Исходя из этого, активация данных двух мембранных ER способствует развитию негеномного механизма активации транскрипции, или мембран-инициированного сигнала (MISS); рис. 4. Вместе с тем все описанные механизмы имеют одну конечную точку, а именно активацию РНК-полимеразы 2-го типа, которая и запускает все дальнейшие процессы транскрипции [16].

Мембранные ER – основной виновник торжества

Выше мы отметили четыре ключевых эстроген-опосредованных механизма передачи сигнала (2 геномных и 2 негеномных), которые ассоциированы со взаимодействием эстрадиола с рецепторами как ядерной, так и мембранной локализации. Однако весьма интересны тонкости опосредованной регуляции транскрипции через MISS. Так, взаимодействие с мембранными ER (как классическим ER-α, действующим через ряд промежуточных агентов, так и GPER) приводит к активации внутриклеточных сигнальных протеинкиназных систем (протеинкиназа B – AKT, митоген-активируемая протеинкиназа – MAPK и фосфоинозитид-3-киназа – PI3K). Кроме того, отмечают еще один мембранный белок, играющий ключевую роль в патогенезе ГЗМЖ наряду с эффектами, индуцированными ERα. Им является рецептор фактора роста эпителия, или тирозиновая протеинкиназа (HER2), которая имеет обособленный от рассматриваемого нами механизм, однако пути реализации сигнала с данного рецептора заметно перекликаются с таковыми при активации ERα за счет активного включения в идентичные протеинкиназные пути, что также учитывается при подборе специфической терапии, поскольку ERα- и HER2-положительные аденокарциномы МЖ являются основными фенотипами РМЖ.

Вместе с тем необходимо вернуться к особенностям реализации сигнала, опосредованного ER. Так, в ходе взаимодействия E2 с мембранными рецепторами активно высвобождаются ионы Ca^{2+} , образуется фосфатидилинозитол-3-фосфат (приводит к активации AKT) и активируется аденилатциклаза, стимулирующая образование циклического аденозинмонофосфата, который является одним из главных внутриклеточных вторичных мессенджеров, способствующих активации протеинкиназы A. Наряду с аденозинмонофосфатом факторы роста (трансформирующий фактор роста-α и инсулиноподобный фактор роста) активизируют те же протеинкиназные каскады, что обуславливают включение в негеномный механизм ядерных ER путем фосфорилирования их сериновых и тирозиновых остатков, даже в отсутствие эстрадиола.

Данные взаимодействия в конечном итоге приводят к активации транскрипции эстроген-зависимых сайтов хроматина, идентичных таковым при геномном пути, обусловленном прямым взаимодействием эстрогенов с ядерными рецепторами. Как мы упоминали, конечной точкой включения мембранных рецепторов является активация транскрипции генов, участвующих в ключевых процессах клеточного цикла, а именно циклина D₂ и Bcl-2, а также пролиферативного маркера Ki-67 [9].

Таким образом, на данный момент все больше внимания уделяется негеномным сигнальным путям эстрогенов, которые реализуются именно за счет взаимодействия эстрадиола с мембранными ER. Кроме того, данная локализация рецепторов является наиболее важной с точки зрения патогенеза ГЗМЖ, поскольку рецепторы, лежащие на поверхности, активизируются намного легче, чем рецепторы ядерной локализации, для чего требуется диффузия молекул эстрадиола и их прохождение через цитозольную систему клетки.

Резюме. Таким образом, ключевыми механизмами передачи эстроген-опосредованных сигналов в клетке являются негеномные, или MISS-механизмы, осуществляемые через классические ER или GPER. Их активация приводит к запуску протеинкиназных систем, сигнализирующих ядерным рецепторам о необходимости транскрипции генов-мишеней (рис. 5). Кроме того, активация мембранных рецепторов (как классического ER-α, так и GPER) приводит к стимули-

рованию транскрипции генов, регулирующих процессы клеточного деления, которые играют важную роль в реализации гиперпролиферативных паттернов.

ER: так похожи, но такие разные...

ER α и ER β имеют практически идентичное строение, однако их локализация и функциональная роль в МЖ несколько различаются. Так, α -подтип концентрируется преимущественно в ядрах эпителиальных клеток долек и протоков МЖ. β -рецепторы обнаруживаются в тканях МЖ, а также в миоэпителиальных, стромальных и эндотелиальных клетках. Описанная активация транскрипции факторов активации клеточного цикла (циклин D2) и антиапоптотического фактора (Bcl-2) характерна именно для ER α , в то время как активация β -рецепторов приводит к противоположным эффектам. ER β препятствуют эффектам, опосредованным ER α , за счет образования с ними гетеродимеров с последующей инактивацией. Исходя из этого, высокие уровни экспрессии ER β способствуют протекции ГЗМЖ и снижают риск их развития [20]. Кроме того, отмечено, что β -подтип ER является доминантным ингибитором ER α , что обуславливает его ведущую роль в предикции ГЗМЖ.

По данным исследования N. Honma и соавт. (2008 г.), в которое вошли 442 пациентки с верифицированным РМЖ, выявлено, что показатели выживаемости при наличии aberrантных паттернов экспрессии ER β 1 существенно хуже, чем при нормальном уровне экспрессии. Пациентки с ER α и PGR (прогестероновые рецепторы) негативным РМЖ с нормальной экспрессией ER β имели более благоприятный прогноз [21]. При этом роль других подтипов ER β находится на стадии обсуждения, ведь нарушение экспрессии некоторых из них также может играть роль в патогенезе ГЗМЖ.

Резюме. Таким образом, ER α являются ключевым подвидом ER, потенцирующих нарушения в процессах клеточного деления за счет повышения экспрессии циклинов и антиапоптотического фактора. В свою очередь ER β 1 являются прямыми антагонистами α -подтипа, о чем свидетельствуют данные, доказывающие их антипролиферативный эффект. При этом другие типы β -семейства ER могут играть определенную, но вместе с тем неглавствующую роль в развитии клеточной гиперпролиферации, однако все это прерогатива дальнейших клинических исследований.

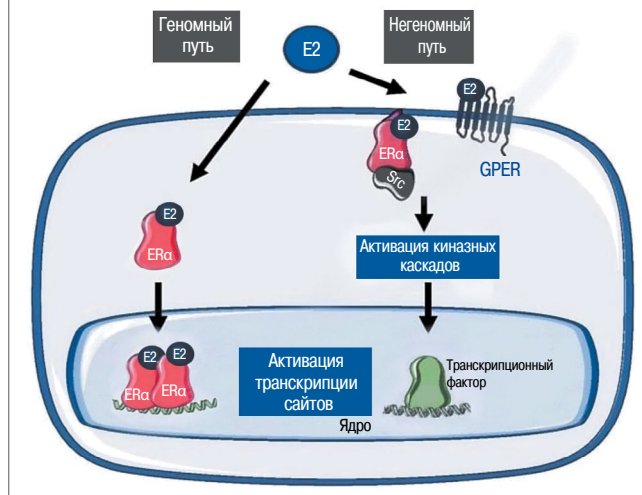
Клеточный цикл как основная мишень эстрогенов

Следующим паттерном реализации патологической пролиферации после активации циклина, опосредованной ER α , являются существенные изменения в клеточном цикле. Хорошо известно, что клеточный цикл состоит из следующих фаз: G₀, G₁, S, G₂ и M. Он является динамической системой, паттерны которой должны быть строго упорядочены, ведь любая поломка приведет к нарушению работы всего механизма. Дирижерами всех его фаз являются циклины и циклин-зависимые протеинкиназы. Наиболее важным в патогенезе гиперпролиферативных заболеваний (в том числе МЖ) является переход G₁-S, поскольку именно в данный промежуток начинается следующий цикл клеточного деления. Этот порог в контексте ГЗМЖ существенно ослаблен, что делает процессы клеточного деления избыточными и неконтролируемыми. Переход G₁-S обеспечивается белком ретинобластомы. Активация данного агента клеточного цикла возникает путем индукции циклинами D₁, D₂ или D₃ циклинзависимых протеинкиназ 4 и 6-го типов (Cdk4/6), которые в свою очередь фосфорилируют и активируют ретинобластомы.

Данное взаимодействие приводит к фосфорилированию Cdk2 в комплексе с циклином E₁/E₂, которые и обеспечи-

Рис. 5. Механизмы эстроген-опосредованной активации транскрипции генов [19].

Fig. 5. Mechanisms of estrogen-mediated gene transcription activation [19].



вают тот быстрый переход в следующий клеточный цикл. Фосфорилированная форма ретинобластомы приводит к повышению экспрессии ряда генов, участвующих в процессах репликации и митоза. К тому же комплексы циклин E/Cdk2 могут единолично фосфорилировать ряд белков, участвующих в репликации ДНК. Все дальнейшие паттерны пролиферативной дисрегуляции берут на себя именно циклины E₁/E₂. Кроме того, данные агенты клеточного цикла играют важную роль в развитии резистентного РМЖ и являются одними из главных терапевтических мишеней в лечении данных заболеваний [22].

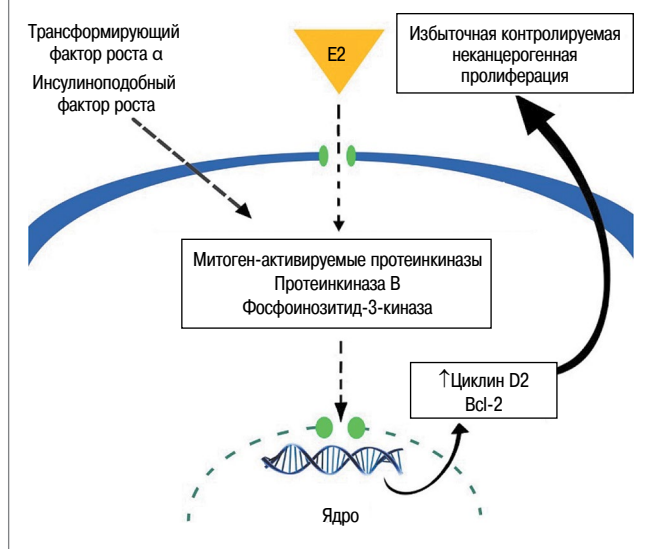
Однако помимо прямых геномных воздействий на процессы пролиферации КМЖ, как мы упомянули, эстрогены способны активировать ряд факторов роста, выполняющих роль специфичных ауто- и паракринных факторов, также способных провоцировать опосредованную гиперпролиферацию эпителиального компартмента (трансформирующий фактор роста α , инсулиноподобный фактор роста 1/2, эпидермальный фактор роста). Не менее важным является и эстроген-опосредованная активация протоонкогенных факторов, таких как c-Fos, c-Myc, c-Jun [11]. Кроме того, уже упомянутый циклин E также можно отнести к группе протоонкогенов за счет его весомого вклада в процессы патологической пролиферации [22].

Резюме. Таким образом, ER α являются основным предиктором гиперпролиферативных процессов в эпителиальном компартменте МЖ. Данный аспект обусловлен нарушением ключевых паттернов регуляции процессов клеточного цикла, смещением чаши весов в сторону активного деления клеток и снижением апоптотического потенциала клеточного пула.

ДДМЖ и РМЖ: сходства понятны, а где же различия?

Важно разграничить конечные точки патогенеза ДДМЖ и РМЖ. Безусловно, оба заболевания имеют общую патогенетическую основу – гиперпролиферацию, обусловленную избыточной активацией ER α , преимущественно мембранной локализации. Однако в контексте ДДМЖ пролиферативный паттерн клеток эпителиального компартмента МЖ является избыточным, но контролируемым или неканцерогенным (рис. 6).

Но вместе с тем в контексте РМЖ данный порог преодолевается, из-за чего возникает аномальная канцерогенная

Рис. 6. Патогенез ДДМЖ.**Fig. 6. Pathogenesis of benign mammary dysplasia.**

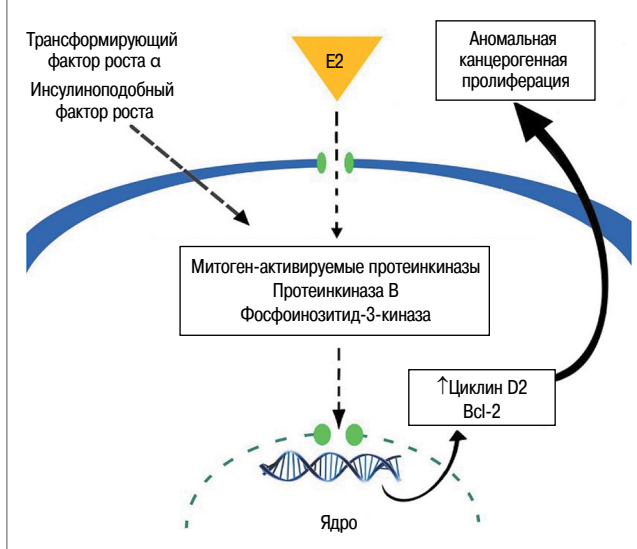
пролиферация, приводящая к неконтролируемому делению клеток и накоплению генетических поломок в каждой новой клеточной генерации (рис. 7). Исходя из этого, мы акцентируем внимание на том, что ДДМЖ и РМЖ – это заболевания с общностью сути, но никак не с идентичными последствиями.

Таким образом, избыточная активация ERα является одним из главных триггеров гиперпролиферативных процессов в МЖ. Кроме того, эстрогены реализуют свой пролиферативный эффект не только геномными, но и обходными путями, что обуславливает их крайне сложный механизм действия. Исходя из всего сказанного, необходимо отметить ключевые аспекты, ограничивающие использование ГК у пациенток с ГЗМЖ.

ГЗМЖ и ГК: преодолимая несовместимость?

Эстроген-индуцированная ДДМЖ и гормонозависимый РМЖ обладают общностью патогенетических основ, однако подходы к консультированию данных пациенток по вопросам контрацепции существенно различаются. Также необходимо упомянуть о таком крайне распространенном в обществе явлении, как гормонофобия. Данный феномен современности, не имеющий в основе связанных с научной действительностью фактов, с течением времени набирает все большие обороты. И вследствие этого женщина оказывается в плену страха и культивированных мифов. Исходя из этого, мы считаем своей задачей осветить вопрос безопасности гормональных контрацептивов у пациенток с заболеваниями МЖ.

Одним из самых удобных и распространенных методов ГК являются КОК. В этой связи важно разобраться в особенностях влияния данной группы препаратов на развитие ГЗМЖ. В соответствии с действующими отечественными рекомендациями пациентки с верифицированной ДДМЖ классифицируются как первая категория согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ (2015 г.) [23, 24]. Это означает, что такие пациентки не имеют противопоказаний к назначению методов ГК. Более того, есть данные, свидетельствующие о терапевтическом потенциале КОК в отношении редукции фиброзно-кистозной мастопатии, поскольку они успешно могут нивелировать явление относительной гиперэстрогении [25, 26].

Рис. 7. Патогенез РМЖ.**Fig. 7. The pathogenesis of breast cancer.**

Исходя из этого, необходимо рассмотреть два других контингента женщин – с выявленными мутациями генов *BRCA1/2* без РМЖ и с верифицированным гормонозависимым РМЖ.

Нередко генетические нарушения, связанные с нарушениями экспрессии *BRCA1/2*, трактуются неверно. Данные гены обнаруживаются в интактном геноме и играют крайне важную роль. Так, *BRCA1* кодирует важнейший онкосупрессорный белок p220. Белки, кодируемые *BRCA2*, также обладают опухоль-редуцирующими эффектами. Исходя из этого, роль данных генов в поддержании нормальных паттернов репарации хроматина крайне важна. Однако в случае нарушений их последовательности эта динамическая и крайне сложная онкосупрессорная система «теряет тормоза». Следовательно, в контексте генов *BRCA1/2* имеет значение не само их наличие, а «поломка» [27]. Актуальность данного вопроса весьма высока, поскольку мутации этих генов у 90% женщин приводят к развитию РМЖ [28]. По данным 58 исследований в разных странах, распространенность мутаций *BRCA1/2* варьировалась от 1,8% (в Испании) до 36,9% (в США) у женщин с верифицированным РМЖ [29].

Важно упомянуть о крайне гетерогенных результатах метаанализа D. Huber и соавт. (2020 г.). Так, по данным нескольких исследований, у пациенток, использующих КОК, повышался отдаленный риск развития РМЖ. Вместе с тем другие исследования продемонстрировали полное отсутствие негативного влияния оральных контрацептивов на развитие РМЖ [30]. В свою очередь, по данным метаанализа A. Barańska и соавт. (2021 г.), включавшего 42 рандомизированных клинических исследования, выявлено незначительное повышение риска развития РМЖ у носительниц мутаций *BRCA1/2* (отношение шансов – ОШ 1,15, 95% доверительный интервал – ДИ 1,01–1,31) [31]. Однако согласно метаанализу S. Iodice и соавт. (2010 г.), включившему 4358 пациенток, не обнаружено риск-индуцирующего влияния КОК на развитие РМЖ (ОШ 1,13, 95% ДИ 0,88–1,45) [32].

Таким образом, результаты ряда научных исследований, направленных на изучение риск-потенцирующих свойств КОК в отношении РМЖ, остаются крайне гетерогенными. Однако совершенно точно понятно, что данная группа препаратов лишена выраженных негативных свойств в контексте повышения риска РМЖ. Согласно действующим клини-

ческим рекомендациям пациентки с мутациями *BRCA1/2* относятся к первой категории по Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ, что позволяет без ограничений назначать им КОК [23, 24]. Однако с целью протекции и редуцирования потенциальных рисков необходимо информировать пациентку о важности скрининговых осмотров, которые позволят вовремя верифицировать ГЗМЖ и начать своевременное лечение.

Ситуация в отношении риска развития РМЖ в общей популяции женщин, использующих КОК, является идентичной. Так, согласно результатам крупного метаанализа W. Kanady и соавт. (2021 г.) не выявлено значимых различий в частоте возникновения РМЖ при использовании КОК (ОШ 1,01, 95% ДИ 0,95–1,07; $p=0,69$). Однако в рамках данной работы отмечалась выраженная гетерогенность полученных результатов: в 17 исследованиях типа «случай–контроль» сообщалось о положительной взаимосвязи приема КОК и развития РМЖ; в 26 исследованиях также выявлена положительная, но незначительная связь. При этом авторы 9 других исследований констатировали выраженную обратную связь между приемом КОК и риском РМЖ, а в 27 работах сообщалось о незначительной отрицательной взаимосвязи [33]. Исходя из этого, на данный момент не существует однозначного мнения в вопросе влияния КОК на повышение рисков развития РМЖ. Но, как и в ситуации с верифицированными мутациями *BRCA*, крайне важно информировать пациенток о потенциальных незначительных рисках и важности скрининговых осмотров МЖ.

В случае верифицированного гормонозависимого РМЖ ситуация строго однозначна: пациентки с выявленным РМЖ или РМЖ в анамнезе относятся к 4-й категории согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ (2015 г.) [24]. Однако совсем недавно в РФ вышел новый КОК под торговым названием Эстеретта, основанный на инновационном эстетроле (Е4) и дроспиреноне (ДРСП). Данный эстроген является поистине революционным, поскольку обладает рядом риск-редуцирующих эффектов.

КОК на основе Е4 и РМЖ: второй шанс ГК?

В 1965 г. в Стокгольме выделили эстроген с уникальным биохимическим строением, который более чем через 55 лет стал инновационным и начал активно использоваться в составе КОК. Конечно же, речь идет о Е4. Он синтезируется фетальной печенью и исключительно внутриутробно, начиная с 9-й недели гестации, что долгое время скрывало его от наших глаз [34]. Однако внушительный пул его позитивных эффектов начал раскрываться уже спустя несколько лет после открытия, а дискуссия затихала и возобновлялась вновь. И вот, в 20-е годы XXI в. он вернулся в комбинации с ДРСП, чтобы по-настоящему сотрясти мир ГК.

Е4, уже исходя из названия, имеет четвертую гидроксильную группу, присоединенную к 15-му атому углерода (15-гидроксиэстриол), что отличает его от других представителей группы эстрогенов, отмеченных выше. Данный факт свидетельствует о том, что Е4 является фармакодинамическим тупиком и не способен подвергаться существенным метаболическим перестройкам. Характерным для семейства стероидных гормонов свойством является возможность перехода одних в другие и обратно за счет возможности отщеплять и присоединять гидроксильные груп-

пы. Однако Е4 синтезируется из эстрадиола и Е3 с помощью ферментов 15 α - и 16 α -гидроксилазы, которые также могут вырабатываться только внутриутробно, что ограничивает возможность его метаболизма [19, 34, 35].

Показатель биодоступности Е4 составляет 90% при пероральном использовании. Однако наиболее интересными являются аспекты биотрансформации Е4: он полностью инактивируется в гепатоцитах путем глюкуронирования и сульфатирования. Данная особенность не позволяет Е4 формировать промежуточные метаболиты, которые могут обладать негативными побочными эффектами [36]. Кроме того, как мы упоминали, Е4 является фармакодинамическим тупиком, поскольку индуцирует СYP3A4 лишь на 23%, в то время как эстрадиол – практически в 4 раза сильнее (83%)*. Данный фермент катализирует реакцию образования промежуточных продуктов метаболизма эстрадиола за счет 2-гидроксилирования [37]. И именно четвертая гидроксильная группа Е4 в данном контексте является лимитирующей и препятствует повреждению данными метаболитами нативного хроматина и, как следствие, развитию РМЖ [38].

Данный факт играет крайне важную роль в предикции ГЗМЖ и выгодно отличает Е4 от остальных представителей эстрогенов. Однако, как мы упоминали, основным путем реализации паттернов патологической пролиферации является активация мембранных ER α , которые приводят к активации каскадов протеинкиназных систем и к повышению транскрипции пролиферативных генов. В этой связи важно отметить ключевые паттерны рецепторных взаимодействий Е4.

Так, во многих тканях Е4 способен активировать ER как мембранной (активация киназных каскадов через включение рецептора, связанного с G-белком, или ER α), так и ядерной локализации (прямое влияние на транскрипцию эстроген-специфических сайтов). В чем же тогда его отличие от эстрадиола? Е4 является первым эстрогеном с рецепторной таргетностью, поскольку в разных тканях он ведет себя по-разному. Безусловно, во многих тканях Е4 проявляет сходные с эстрадиолом рецепторные паттерны. Но в ряде других органов (МЖ, матка, костная ткань, сосуды и головной мозг) он проявляет агонистические свойства в отношении ядерных ER α и вместе с тем выступает антагонистом мембранных ER α за счет дополнительной гидроксильной группы, которая не позволяет Е4 занять необходимую пространственную ориентацию и ограничивает встраивание молекулы и изменение конформации рецептора и, как следствие, не активирует сигнальные протеинкиназные каскады.

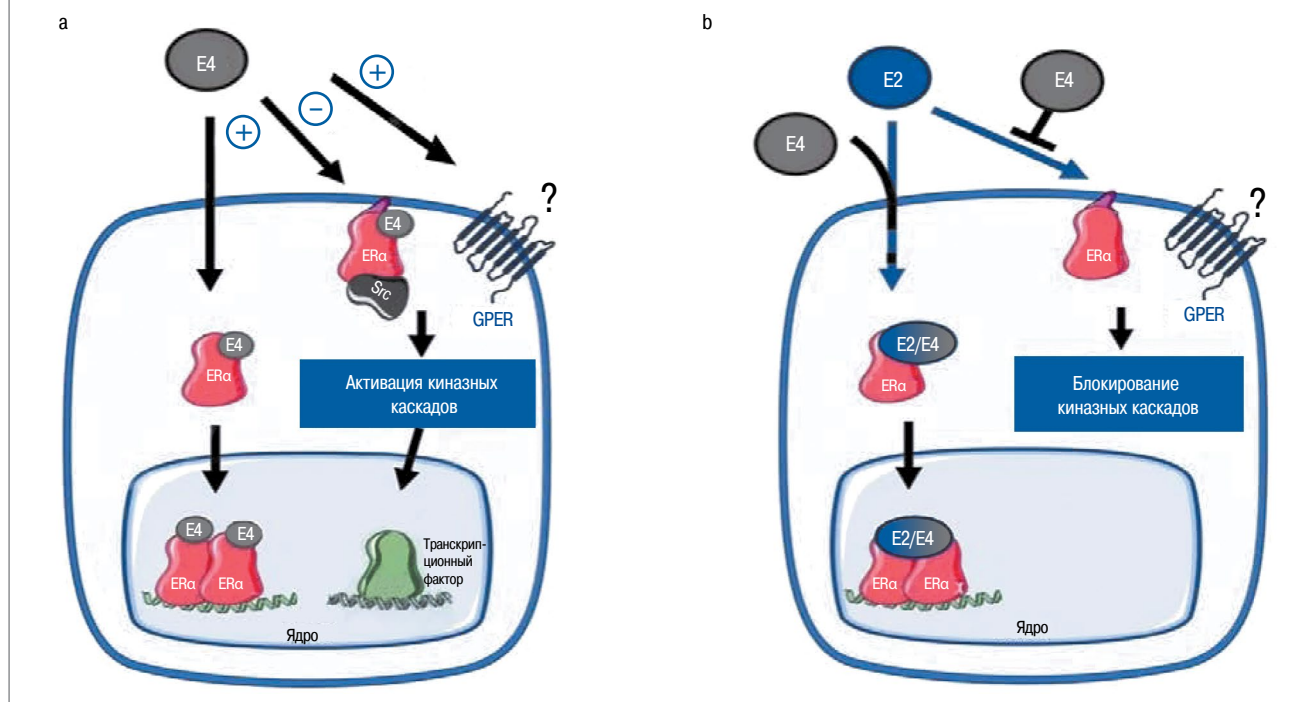
Однако аффинность Е4 к ядерным ER α слабее в 5 раз, чем таковая у эстрадиола, что также обуславливает его крайне низкий пролиферативный потенциал [19, 34–36]. Все эти аспекты укладываются в рамках частичного блокирования MISS Е4 и определяют его более благоприятный профиль в сравнении с другими эстрогенами. Здесь возникает абсолютно легитимный вопрос: «Почему блокирование частичное?» В данном контексте важно отметить, что Е4 в высоких концентрациях, существенно превышающих терапевтические, все же может активировать протеинкиназные каскады (MAPK и AKT) через особый вид мембранных GPER [36]. Однако и этот эффект оказался крайне незначительным.

Так, в исследовании C. Gérard и соавт. (2015 г.), изучавшем пролиферативное воздействие Е4 на КМЖ, эксперимен-

*Gedeon Richter. Drovelis 3 mg/14.2 mg film-coated tablets. Summary of Product Characteristics. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/drovelis-epar-product-information_en.pdf. Accessed: 21.05.2023.

Рис. 8: *a* – механизм изолированного действия E4: индукция ядерных ERα и GPER и блокирование мембранных ERα; *b* – механизм синергического действия E4 и эстрадиола: подавление активности всех подтипов мембранных ER и индукция ядерных ER (при высокой дозе воздействия) [19].

Fig. 8: *a* – the mechanism of isolated estetrol (E4) action: induction of nuclear ERα and G-protein-coupled receptors and blocking of membrane ERα; *b* – the mechanism of synergistic action of E4 and estradiol: inhibition of all subtypes of membrane ER and induction of nuclear ER (at a high dose of exposure) [19].



тальных животных разделили на две группы: в 1-й ежедневно вводили 1 мг/кг E4, а во 2-й – 1 нмоль/л перорального эстрадиола. В ходе эксперимента выявлено пролиферативное воздействие E4 на КМЖ, которое осуществляется через ядерные ERα, GPER и систему протеинкиназ, которые опосредованно приводили, хоть и незначительно в сравнении с группой эстрадиола, к повышению экспрессии маркеров пролиферации (циклин D1 и Ki-67). Однако и этот стимулирующий эффект оказался клинически незначимым.

Доказано, что через 96 ч использования 10 нмоль/л эстрадиола пролиферативный потенциал КМЖ увеличился на 60%. В свою очередь E4 в той же дозировке не вызывал изменений пролиферативных показателей. Более того, для подобного повышения уровня пролиферации КМЖ необходимо 100-кратное увеличение дозировки, которую никоим образом нельзя использовать в терапевтических целях в составе лекарственных препаратов [39]. Данное исследование доказывает отсутствие пролиферативного потенциала E4 в отношении КМЖ в стандартных терапевтических дозировках. Безусловно, революционный эстроген способен реализовывать пролиферативный эффект через ядерный подтип или GPER ER, однако необходимая для этого дозировка многократно превышает терапевтическую и не имеет практического и клинического значений (рис. 8). Данные демонстрируют крайне благоприятный профиль безопасности E4 в отношении риска развития РМЖ в сравнении с другими представителями группы эстрогенов.

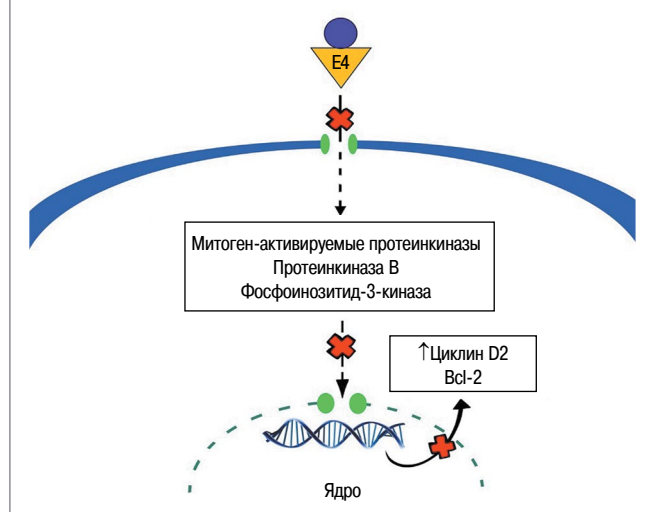
Необходимо также отметить потенциальные перспективы E4 в качестве онкосупрессорного агента. W. Yue и соавт. (2019 г.) исследовали влияние E4, E3 и эстрадиола на две клеточные линии эпителиального компартмента МЖ: интактную группу клеток (MCF-7) и эстроген-дефицитную клеточную линию. В интактной эстрадиол проявлял в 2000 раз более мощный пролиферативный эффект, чем E4.

При этом в эстроген-дефицитной E4 ингибировал процессы пролиферации клеточного пула и активировал процессы апоптоза. Кроме того, при синергическом использовании E4 и E2 отмечался выраженный антипролиферативный эффект (рис. 8) [40]. Полученные данные также демонстрируют крайне низкий пролиферативный потенциал E4 и доказывают выраженное антипролиферативное воздействие E4 на клетки эпителия МЖ при его совместном использовании с эстрадиолом, что создает для нас ряд будущих терапевтических перспектив.

Таким образом, нам удалось разобрать ключевые паттерны рецепторных взаимодействий E4 с клетками эпителия МЖ. Данный эстроген обладает свойством рецепторной таргетности, за счет чего он способен активировать лишь ядерные ERα и блокировать ER клеточной мембраны (рис. 9). Кроме того, как показано выше, стимуляция ядерных или E4-специфических рецепторов GPER, способных привести к повышению пролиферативного потенциала клеток, возможна лишь при концентрации E4, существенно превышающей терапевтическую. Кроме того, показано, что E4 демонстрирует выраженный антипролиферативный эффект при синергическом использовании с E2.

Резюмируя сложившуюся ситуацию, КОК на основе E4 при верифицированном гормонозависимом РМЖ может быть не только безопасным, но и терапевтически полезным. Несмотря на то что КОК не противопоказаны при ДДМЖ, Эстеретта – единственный гормональный контрацептив, который способен раскрыть «тайну улыбки Моны Лизы», поскольку мы рассматриваем его не только с точки зрения высоких показателей безопасности, но и в контексте возможных терапевтических перспектив.

Что касается практического использования КОК на основе E4 и ДРСП в контексте снижения частоты мастодинии, то необходимо напомнить, что суммарная частота мастодинии у женщин, использующих КОК, может достигать 40% [41].

Рис. 9. Антагонистический эффект E4 в отношении мембранных ERα.**Fig. 9. Antagonistic effect of E4 on membrane ERα.**

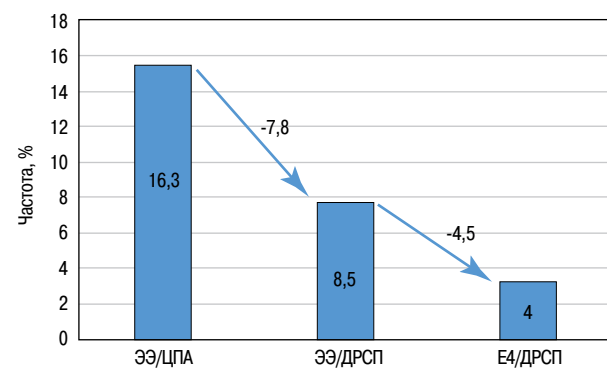
Данный вопрос является крайне актуальным, поскольку существует ряд научных данных, свидетельствующих о повышении риска развития РМЖ при наличии циклической мастодинии. Кроме того, выявлено, что ее длительность напрямую коррелирует с повышением риска развития РМЖ в будущем [42]. И в этой связи важно отметить эффекты КОК на основе E4/ДРСП в отношении снижения частоты мастодинии в сравнении с другими препаратами данной фармакологической группы.

Исследование объединенного анализа клинических испытаний III фазы КОК на основе E4/ДРСП на европейско-российской (n=1553) и североамериканской (n=1864) популяциях выявило, что распространенность мастодинии не превышает 4% пациенток, использовавших КОК на основе E4/ДРСП [43]. Между тем, по данным исследования другой степени доказательности (систематический обзор J. Тап и соавт. 2010 г.), направленного на изучение побочных эффектов КОК на основе этинилэстрадиола (ЭЭ) и ДРСП, распространенность мастодинии составила 8,5%. При этом мастодиния при использовании КОК на основе ЭЭ и ципротерона ацетата (ЦПА) отмечается практически в 2 раза чаще (16,3% против 8,5%); рис. 10 [44].

Полученные данные подтверждают существенный скачок прогресса в отношении инновационного КОК на основе E4/ДРСП, обладающего не только высокой контрацептивной эффективностью, но и риск-редуцирующими свойствами в отношении мастодинии, в частности ГЗМЖ, за счет входящего в его состав уникального и по-настоящему революционного E4 (рис. 10).

Через тернии к звездам...

Таким образом, нам удалось рассмотреть чрезвычайно важную проблему современной репродуктивной медицины, а именно особенности ГК у пациенток с заболеваниями МЖ. Данный орган женской репродуктивной системы является крайне чувствительным к физиологическим циклическим изменениям и ряду экзо- и эндогенных гормональных факторов. Современное нозологическое трио МЖ представлено мастодинией, ДДМЖ и РМЖ. Последний в свою очередь является ведущей причиной смерти от злокачественных новообразований женских репродуктивных органов, что подтверждает крайне высокую актуальность

Рис. 10. Частота мастодинии на фоне КОК.**Fig. 10. The incidence of mastodynia in subjects taking combined oral contraceptives.**

обсуждения данной проблемы в отношении профилактики и поиска новых подходов к лечению РМЖ.

В статье освещены ключевые паттерны реализации гиперпролиферативных процессов эпителиального компартмента МЖ с точки зрения его стероидно-рецепторных и генетических триггеров. Понимание данных аспектов патогенеза заболеваний МЖ поможет не только сформировать целостное представление о патогенезе ГЗМЖ, но и обозначить ряд перспектив в отношении преодоления и предикции РМЖ. Вопрос назначения КОК у пациенток с ДДМЖ и верифицированными мутациями генов *BRCA1/2* является однозначным: пациентки данных когорт относятся к 1-й категории согласно Медицинским критериям приемлемости методов контрацепции ВОЗ.

Мы продемонстрировали ключевые особенности инновационного КОК на основе E4/ДРСП. Так, данный контрацептив показал ряд позитивных свойств (высокий контрацептивный эффект, высокий показатель безопасности, снижение частоты мастодинии, а также риск-редуцирующий эффект у пациенток с мастодинией и ДДМЖ). В контексте контраверсионного вопроса назначения КОК при ГЗМЖ можно раскрыть многие тайны, которые ранее казались неизвестными.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

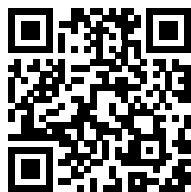
Литература/References

- Павлова Е.А., Араkelов С.Э., Ордиянц И.М., и др. Современные представления о доброкачественных дисплазиях молочных желез и их связи с гинекологическими заболеваниями. *Вестник РУДН, серия Медицина*. 2012;5:487-93 [Pavlova EA, Arakelov SE, Ordiyants IM. Modern representations of benign mammary dysplasias and their connection with gynecological diseases. *Vestnik RUDN, seriia Meditsina*. 2012;5:487-93 (in Russian)].
- Каприн А.Д. Мастопатии. Под ред. Каприна А.Д., Рожковой Н.И. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019 [Kaprin AD. Mastopatii. Pod red. Kaprina AD, Rozhkovoi NI. Moscow: GEOTAR-Media, 2019 (in Russian)].
- Хуцишвили О.С., Иванова О.Ю., Лунева И.С., Ангалева Е.Н. Анализ факторов риска рака молочной железы у женщин раннего репродуктивного возраста. *Женское здоровье и репродукция*. 2018;10(29) [Khutishvili OS, Ivanova OYu, Luneva IS, Angaleva EN. Analiz faktorov riska raka molochnoi zhelezy u zhenshchin rannego reproduktivnogo vozrasta. *Zhenskoe zdorov'e i reproduksiia*. 2018;10(29) (in Russian)].
- Кулагина Н.В., Одинцов В.А. Мастодиния: патогенез, диагностика, лечение. *Акушерство и гинекология*. 2022;6:33-9 [Kulagina NV, Odintsov VA. Mastodynia: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;6:33-9 (in Russian)]. DOI:10.18565/aig.2022.6.33-39
- Grullon S, Bechmann S. Mastodynia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022, 2023.
- Razik MA, Alsubaie AM, Alsetri HM, et al. Clinical and histopathological features of breast tumors in women: a cross-sectional study at three hospitals in the Kingdom of Saudi Arabia. *Pan Afr Med J*. 2021;39:267. DOI:10.11604/pamj.2021.39.267.30341
- Нурманова А., Султанова З.И., Аннаоразов Ы.А. Факторы и их роль в заболеваемости, смертности, выживаемости при раке молочной железы. *Вестник КазНМУ*. 2018;1:112-4 [Nurmanova A, Sultanova ZI, Anaorazov YA. Factors and their role in morbidity, mortality, survival in mammary cancer. *Vestnik KazNMU*. 2018;1:112-4 (in Russian)].
- Морозов С.П., Ветшева Н.Н., Диденко В.В., и др. Организация программы популяционного скрининга злокачественных новообразований молочной железы среди женского населения: методические рекомендации. Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». Вып. 55. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020 [Morozov SP, Vetsheva NN, Didenko VV, et al. Organizatsiia programmy populiatsionnogo skrininga zlokachestvennykh novoobrazovaniy molochnoi zhelezy sredi zhenskogo naseleniia: metodicheskie rekomendatsii. Seriiia «Luchshie praktiki luchevoi i instrumental'noi diagnostiki». Vyp. 55. Moscow: GBUZ «NPKTs DiT DZM», 2020 (in Russian)].
- Довжикова И.В., Андриевская И.А. Рецепторы эстрогенов (обзор литературы). Часть 1. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2019;72:120-7 [Dovzhikova IV, Andrievskaya IA. Estrogen receptors (review). Part 1. *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration*. 2019;72:120-7 (in Russian)]. DOI:10.12737/artide_5d0ad2e5d54867.15780111
- Рассказова Е.А., Рожкова Н.И. Скрининг для ранней диагностики рака молочной железы. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):45-51 [Rasskazova EA, Rozhkov NI. Screening for early detection of breast cancer. *Research and Practical Medicine Journal*. 2014;1(1):45-51 (in Russian)]. DOI:10.17709/2409-2231-2014-1-1-45-51
- Рожкова Н.И., Сотников А.А., Сотникова Л.С., Овсянникова Т.В. Молочная железа. Не оставлять без внимания. Доброкачественная дисплазия молочной железы: современные представления. Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2019 [Rozhkova NI, Sotnikov AA, Sotnikova LS, Ovsyannikova TV. Molochnaia zheleza. Ne ostavliat' bez vnimaniia. Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy: sovremennye predstavleniia. Pod red. VE Radzinskogo. Moscow: Redaktsiia zhurnala StatusPraesens, 2019 (in Russian)].
- Захурдаева Л.Д. Эстрогены: биологические и фармакологические эффекты. *Медицинские аспекты здоровья женщины*. 2010;8(37):41-5 [Zakhurdaeva LD. Estrogeny: biologicheskie i farmakologicheskie efekty. *Meditsinskie aspekty zdorov'ia zhenshchiny*. 2010;8(37):41-5 (in Russian)].
- Радзинский В., Хамошина М., Раевская О., и др. Очерки эндокринной гинекологии. От синдрома к диагнозу и выбору терапии. М.: Медиа-бюро Статус презенс, 2020 [Radzinskii V, Khamoshina M, Raevskaia O, et al. Ocherki endokrinnoi ginekologii. Ot sindroma k diagnozu i vyboru terapii. Moscow: Mediabiuro Status prezents, 2020 (in Russian)].
- Bonfiglio R, Di Pietro ML. The impact of oral contraceptive use on breast cancer risk: state of the art and future perspectives in the era of 4P medicine. *Semin Cancer Biol*. 2021;72:11-8. DOI:10.1016/j.semcancer.2020.10.008
- Saha T, Makar S, Swetha R, et al. Estrogen signaling: An emanating therapeutic target for breast cancer treatment. *Eur J Med Chem*. 2019;177:116-43. DOI:10.1016/j.ejmech.2019.05.023
- Hewitt SC, Korach KS. Estrogen receptors: new directions in the new millennium. *Endocr Rev*. 2018;39(5):664-75. DOI:10.1210/er.2018-00087
- Helsen C, Kerkhofs S, Clinckemalie L, et al. Structural basis for nuclear hormone receptor DNA binding. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;348(2):411-7. DOI:10.1016/j.mce.2011.07.025
- Hah N, Kraus WL. Hormone-regulated transcriptomes: lessons learned from estrogen signaling pathways in breast cancer cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2014;382(1):652-64. DOI:10.1016/j.mce.2013.06.021
- Gallez A, Dias Da Silva I, Wuidar V, et al. Estetrol and Mammary Gland: Friends or Foes? *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2021;26(3):297-308. DOI:10.1007/s10911-021-09497-0
- Girgert R, Emons G, Gründker C. Estrogen signaling in ERα-negative breast cancer: ERβ and GPER. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;9:781. DOI:10.3389/fendo.2018.00781
- Honma N, Horii R, Iwase T, et al. Clinical importance of estrogen receptor-beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *J Clin Oncol*. 2008;26(22):3727-34. DOI:10.1200/JCO.2007.14.2968
- Milioli HH, Alexandrou S, Lim E, Caldon CE. Cyclin E1 and cyclin E2 in ER+ breast cancer: prospects as biomarkers and therapeutic targets. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(5):R93-112. DOI:10.1530/ERC-19-0501
- Клинические рекомендации «Доброкачественная дисплазия молочной железы». Утверждены Минздравом РФ, 2020 [Klinicheskie rekomendatsii «Dobrokachestvennaia displaziia molochnoi zhelezy». Utverzhdeny Minzdravom RF, 2020 (in Russian)].
- Национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции, 2022 [Natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratsptsii, 2022 (in Russian)].
- Alipour S, Eskandari A. Prescribing oral contraceptives in women with breast diseases: a matter of concern for the gynecologist. *Arch Breast Can*. 2019;6(2):55-66. DOI:10.32768/abc.20196255-66
- Kumar N, Prasad J. Epidemiology of benign breast lumps, is it changing: a prospective study. *Int Surg J*. 2019;6(2):465-9. DOI:10.18203/2349-2902.isj20190089
- Silver DP, Livingston DM. Mechanisms of BRCA1 tumor suppression. *Cancer Discov*. 2012;2(8):679-84. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0221
- Высоцкая И.В., Лetyagin В.П., Воротников И.К., и др. Пероральные контрацептивы и менопаузальная гормональная терапия как категории риска рака молочной железы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(2):42-51 [Vysotskaya IV, Letyagin VP, Vorotnikov IK, et al. Oral contraceptives and menopausal hormone therapy as breast cancer risk categories. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(2):42-51 (in Russian)]. DOI:10.17650/1994-4098-2019-15-2-42-51
- Armstrong N, Ryder S, Forbes C, et al. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clin Epidemiol*. 2019;11:543-61. DOI:10.2147/CLEPS206949
- Huber D, Seitz S, Kast K, et al. Use of oral contraceptives in BRCA mutation carriers and risk for ovarian and breast cancer: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2020;301(4):875-84. DOI:10.1007/s00404-020-05458-w
- Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, et al. Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk Assessment: A Systematic Review and Meta-Analysis

- of Case-Control Studies, 2009–2020. *Cancers (Basel)*. 2021;13(22):5654. DOI:10.3390/cancers13225654
32. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2275–84. DOI:10.1016/j.ejca.2010.04.018
33. Kanady W, Barańska A, Malm M, et al. Use of oral contraceptives as a potential risk factor for breast cancer: A systematic review and meta-analysis of case-control studies up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4638. DOI:10.3390/ijerph18094638
34. Coelingh Bennink F, Holinka CF, Visser M, Coelingh Bennink HJT. Maternal and fetal estetrol levels during pregnancy. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):69–72. DOI:10.1080/13697130802056321
35. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
36. Gérard C, Arnal JF, Jost M, et al. Profile of estetrol, a promising native estrogen for oral contraception and the relief of climacteric symptoms of menopause. *Exp Rev Clin Pharmacol*. 2022;15(2):121–37. DOI:10.1080/17512433.2022.2054413
37. Cheng ZN, Shu Y, Liu ZQ, et al. Role of cytochrome P450 in estradiol metabolism in vitro. *Acta Pharmacol Sin*. 2001;22(2):148–54.
38. Visser M, Foidart JM, Coelingh Bennink HJT. In vitro effects of estetrol on receptor binding, drug targets and human liver cell metabolism. *Climacteric*. 2008;11(Suppl. 1):64–8. DOI:10.1080/13697130802050340
39. Gérard C, Blacher S, Communal L, et al. Estetrol is a weak estrogen antagonizing estradiol-dependent mammary gland proliferation. *J Endocrinol*. 2015;224(1):85–95. DOI:10.1530/JOE-14-0549
40. Yue W, Verhoeven C, Bernnink HC, et al. Pro-apoptotic effects of estetrol on long-term estrogen-deprived breast cancer cells and at low doses on hormone-sensitive cells. *Breast Cancer (Auckl)*. 2019;13:1178223419844198. DOI:10.1177/1178223419844198
41. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А. К вопросу о профилактике патологии молочных желез. *Reproductive Endocrinology*. 2012;8:10–6 [Tatarchuk TF, Efimenko OA. K voprosu o profilaktike patologii molochnykh zhelez. *Reproductive Endocrinology*. 2012;8:10–6 (in Russian)]. DOI:10.18370/2309-4117.2012.8.10-16
42. Plu-Bureau G, Thalabard JC, Sitruk-Ware R, et al. Cyclical mastalgia as a marker of breast cancer susceptibility: results of a case-control study among French women. *Br J Cancer*. 1992;65(6):945–9. DOI:10.1038/bjc.1992.198
43. Chen MJ, Jensen JT, Kaunitz AM, et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception*. 2022;116:44–50. DOI:10.1016/j.contraception.2022.10.004
44. Tan JKL, Ediriweera C. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Womens Health*. 2010;1:213–21. DOI:10.2147/ijwh.s3916

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.06.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 14.08.2023



OMNIDOCTOR.RU