Подольский Вл.В., Подольский В.В.
Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика О.М. Лукьяновой
Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

Podolsky V.I., Podolsky V.
Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician E. Lukyanova
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Центральные и вегетативные механизмы развития доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез*

Central and Autonomic Mechanisms of the Development
of Benign Dyshormonal Diseases of the Mammary Glands

Резюме

В статье представлен анализ литературных данных о причинах возникновения доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез. Описаны механизмы регуляции выработки и секреции пролактина. Определены основные патогенетические звенья регуляции секреции пролактина со стороны центральной и вегетативной нервной системы. Предложены возможности коррекции и профилактики образования доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин фертильного возраста.

Ключевые слова: доброкачественные дисгормональные заболевания молочных желез, репродуктивное здоровье, женщины фертильного возраста, дофамин, вегетативная нервная система, гормональный гомеостаз.

Abstract

The article presents an analysis of the literature on the causes of benign breast diseases. Mechanisms of regulation of prolactin production and secretion are described. The main pathogenetic links of regulation of prolactin secretion by the central and autonomic nervous system are determined. Possibilities of correction and prevention of formation of benign diseases of mammary glands at women of childbearing age are offered.

Keywords: benign breast diseases, reproductive health, women of childbearing age, dopamine, autonomic nervous system.

* На правах рекламы.

Доброкачественные заболевания молочных желез вследствие своей полиэтиологической природы могут проявлять себя в виде изолированного состояния и как часть симптомокомплекса. Доброкачественные заболевания молочной железы, сопровождающиеся разрастанием соединительной и железистой ткани, приводят к появлению боли, отека, изменению формы железы. Изменение формы молочной железы может приводить к изменениям тканей вокруг соска молочной железы, в частности, изменение его конфигурации. Появление таких изменений может быть заметно при самостоятельном осмотре, который выполняет женщина, а может быть диагностическим критерием злокачественных заболеваний молочной железы, выявленным при консультации врачом – акушером-гинекологом и врачом-маммологом, во время осмотра специалиста без дополнительных инструментальных методов обследования. Именно поэтому, по мнению большинства ученых и врачей [1, 15], обязательным обследованием для женщин в возрасте 45 лет и старше является скрининговая маммография, которая выполняется раз в 3 года на цифровом маммографе. Использование современного рентгенологического оборудования с высоким разрешением позволяет диагностировать злокачественные изменения тканей молочной железы на ранних этапах заболевания.

Современная медицина имеет достаточный опыт диагностики различных патологических изменений в молочных железах, в частности, определены наиболее частые причины, вызывающие такие изменения. К причинам появления заболеваний молочных желез относят:

- изменение гормонального гомеостаза в организме женщин, которое сопровождается повышением уровня эстрадиола и его метаболитов или тестостерона и его метаболитов в крови;
- нарушение работы печени, желчевыводящих путей и желудочно-кишечного тракта или заболевания этих органов пищеварения;
- психоэмоциональные факторы, включающие как сильный кратковременный стресс, так и длительный стресс невысокой интенсивности;
- заболевания органов репродуктивной системы;
- наследственную предрасположенность к заболеваниям молочных желез;
- неблагоприятные факторы внешней среды и производства;
- вредные привычки, в частности курение.

В патогенезе возникновения доброкачественных заболеваний молочных желез важную роль играют нарушения функционирования оси гипоталамус – гипофиз – яичники. Известно влияние эстрогенов на ткань молочной железы [1]. Так, причиной повышения пролиферативной активности этих гормонов может быть стимуляция факторов экспрессии генов-мишеней, а именно ядерных рецепторов эстрогенов [2]. Ядерные рецепторы эстрогенов альфа и бета являются внутриклеточными белками, которые после активации (связывание с эстрогенами) проходят транслокацию внутрь ядра клетки и регулируют активность генов и транскрипцию [3]. Ядерные рецепторы эстрогенов, кроме прямой функции регуляции транскрипции, имеют и дополнительные функции, а именно изменение внутриклеточного метаболизма и регуляции апоптоза [4]. Также повышение концентрации эстрогенов может приводить

к активации тканевых факторов роста, которые способствуют пролиферативной активности клеток железистой ткани молочной железы. К таким факторам роста относятся VEGF – сосудисто-эпителиальный фактор роста и EGF – эпидермальный фактор роста. Важно отметить, что эпидермальный фактор роста после связывания с соответствующим рецептором и попадания в клетку стимулирует активность внутриклеточных тирозинкиназ, что в дальнейшем приводит к делению клетки [5].

Под влиянием эстрадиола на ядерные рецепторы бета в клетках головного мозга снижается фосфорилирование белка – переносчика дофамина в клетке [6]. Связывание эстрадиола с рецепторами альфа в клетках головного мозга приводит к изменению количества представленных на поверхности клеток головного мозга D2-дофаминовых рецепторов [7]. Существует зависимость между концентрацией эстрадиола в крови и активностью обратного захвата серотонина в гипоталамусе [8]. Взаимосвязь между активностью вегетативной нервной системы и эстрадиола заключается в преобладании альфа-рецепторов эстрадиола в нервных клетках холинергического пути регуляции вегетативных функций, а бета-рецепторов эстрадиола – в нервных клетках адренергического пути регуляции вегетативных функций [9]. Вегетативная регуляция, которая осуществляется через холинергический путь регуляции, заслуживает особого внимания в аспекте активности м3-холинорецепторов, ведь именно через них происходит стимуляция функции желез внутренней секреции и гладкой мускулатуры. Нарушение работы вегетативной нервной системы, которая реализуется через холинергический путь регуляции в молочной железе, может проявляться в виде галактореи и сосудистых реакций. Вегетативная регуляция, которая осуществляется через альфа-адренергический путь, в аспекте нарушений функции молочных желез реализуется через бета-3-адренорецепторы, ведь их активация уменьшает объем жировой ткани железы и ускоряет липолиз. С другой стороны, недостаточная регуляция бета-3-адренорецепторов может приводить к избыточному накоплению жировой ткани и ароматизации андрогенов в зрелых адипоцитах [10].

Значимое влияние на функционирование молочных желез оказывает также пролактин. Прولاктин является гормоном, который вырабатывается клетками-лактотрофами передней доли гипофиза, клетками окологипофизарных участков мозга, и является основным регулятором работы молочной железы [11]. Именно благодаря действию этого гормона происходит разделение, развитие и функционирование эпителиальных клеток молочной железы [12]. Также описано влияние пролактина на стимуляцию пролиферативной активности клеток доброкачественных новообразований молочной железы и возможность их превращения в злокачественные клетки [13]. Такой эффект пролактина проявляется в первую очередь из-за влияния на аденилатциклазу. После связывания пролактина с мембранными рецепторами клеток молочной железы происходит активация аденилатциклазы, что приводит к гиперпродукции циклического аденозинмонофосфата, который, в свою очередь, активирует протеинкиназы, которые вызывают фосфорилирование белков [14]. Регуляция секреции пролактина клетками передней доли гипофиза происходит за счет воздействия на D1- и D2-рецепторы

дофамина. Связывание дофамина с D2-рецептором дофамина снижает активность аденилатциклазы, что, соответственно, уменьшает выработку внутриклеточного мессенджера циклического аденозинмонофосфата и подавляет выработку пролактина лакторофами, клетками передней доли гипофиза. Влияние дофамина на d1-рецепторы дофамина стимулирует активность аденилатциклазы и вызывает противоположное действие [15]. Дополнительным механизмом регуляции секреции пролактина клетками гипофиза является изменение поляризации клеточных мембран: так, при избыточной поляризации мембран клеток гипофиза происходит задержка его секреции, а при деполяризации – одномоментное высвобождение пролактина клетками гипофиза. Этот механизм реализуется путем снижения поступления ионов кальция в клетки гипофиза [16]. Дофамин является нейромедиатором, который производится в нейронах аркуатного ядра гипоталамуса. Важно также отметить, что именно этот участок гипоталамуса влияет на аппетит путем секреции нейропептида Y, что важно для понимания развития нарушений гормонального гомеостаза у женщин фертильного возраста, связанных с проявлениями у них метаболического синдрома и синдрома поликистозных яичников. Следует отметить, что на обмен веществ также влияют нейроны вентромедиального ядра гипоталамуса [16]. Нейроны аркуатного ядра гипоталамуса выделяют дофамин в первичную капиллярную сеть, которая связывает терминальные части аксонов аркуатного, вентромедиального, паравентрикулярного ядер гипоталамуса и гипофиза. Такое взаимодействие называется портальной системой гипофиза. Регуляция достаточного накопления пролактина и правильное циклическое его высвобождение происходят за счет поддержания достаточной концентрации дофамина в портальной системе гипофиза [17]. Понимание морфофункциональных механизмов секреции пролактина позволяет более глубоко определить психосоматические механизмы развития нарушений функции молочных желез. Ведь именно нейроны паравентрикулярного ядра гипоталамуса, которые связаны с гипофизом, аркуатными и вентромедиальными ядрами головного мозга, в общую капиллярную сеть формируют ответ на стрессовые факторы путем секреции окситоцина и вазопрессина. Другим психосоматическим механизмом нарушения секреции пролактина является влияние серотонина на стимуляцию высвобождения пролактина [18]. Стимуляция высвобождения пролактина серотонином происходит за счет стимуляции высвобождения вазоактивного интестинального пептида, а также через 5-гидрокситриптофан и субстанцию P [19, 20]. Важно отметить, что эстрадиол также выступает стимулятором секреции пролактина. Повышение концентрации обоих этих гормонов увеличивает риск развития галактореи и злокачественных новообразований молочной железы. Регуляция секреции пролактина вегетативной нервной системой происходит за счет центральных и периферических механизмов регуляции серотонинергическим, дофаминергическим и адренергическим путями [21].

Стресс и его влияние на состояние различных органов и систем организма могут иметь резко негативные последствия [22, 23]. Вегетативная нервная система является одной из важнейших регуляторных систем организма. Она играет важную роль в обеспечении гомеостаза

организма и регулирует деятельность различных органов и систем, и в частности эндокринной системы в организме, и одной из первых реагирует на действие стрессорных факторов. Дисгормональные проявления часто могут выражаться в виде предменструального синдрома на фоне симптомов соматоформной дисфункции вегетативной нервной системы, иногда с диэнцефальными проявлениями [24]. На фоне действия психоэмоциональных факторов, включающих как сильный кратковременный стресс, так и длительный стресс невысокой интенсивности, могут развиваться нарушения вегетативного гомеостаза, которые, в свою очередь, приводят к дисгормональным изменениям и влияют на механизмы развития доброкачественных заболеваний молочных желез.

Несмотря на то что основным регулятором высвобождения пролактина из лактотрофов являются рецепторы дофамина, наиболее эффективным методом коррекции состояний, вызванных гиперпролактинемией, могут быть препараты, которые влияют именно на это звено патогенеза доброкачественных заболеваний молочных желез.

Наш опыт профилактики и лечения доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез у женщин позволяет говорить о возможности эффективного использования препаратов растительного происхождения. Таким препаратом является Биоциклин (производства предприятия лекарственных трав «ГЕРБАПОЛЬ» АО, Вроцлав, Польша). Препарат содержит плоды прутняка (*Vitex agnus-castus*) и рекомендован комиссией Е в Германии (German Commission E) [25]. Биоциклин изготавливается из сырья Finzelberg (Германия) и отмечен в монографии Европейского научного объединения по фитотерапии (ESCOP).

В Украине для использования препарат представлен фирмой Zdravo. В Польше препарат Биоциклин получил престижную награду как «Продукт года» в категории «Лучший продукт для здоровья женщин» 2004–2014 гг. Во многих странах плоды прутняка входят в национальный консенсус по ведению пациентов с гиперпролактинемией. Компоненты лекарственного средства с успехом используются для лечения ановуляции и болевого синдрома, а также для профилактики и лечения доброкачественных дисгормональных заболеваний молочных желез. Механизм действия этого препарата заключается в нормализации уровня половых гормонов. Дофаминергические эффекты лекарственного средства вызывают снижение выработки дофамина (влияет на дофаминовые D2-рецепторы гипоталамуса), то есть устраняют гиперпролактинемия. Препарат эффективно применяется в комплексном лечении предменструального синдрома, который часто проявляется и при доброкачественных дисгормональных заболеваниях молочных желез, при этом уменьшает психическую лабильность, головную боль или мигрени (увеличивает синтез выработки b-эндорфина). Как медикаментозное средство для предотвращения развития опухолей молочной железы этот препарат имеет гормональное действие (агонист дофаминовых рецепторов), он безопасный и эффективный конкурент бромокриптина. Назначается согласно выявленным результатам обследований молочной железы, нарушениям гормонального гомеостаза как препарат дофаминергического действия, направленного на снижение уровня пролактина, курсами лечения от 3 до 6 месяцев. Препарат назначается в зависимости от веса женщины: женщинам, масса тела которых не превышает

60 кг, назначается 1 таблетка один раз в сутки утром, женщинам, масса тела которых превышает 60 кг, – 2 таблетки один раз в сутки утром. Курс лечения длится 3 месяца без перерыва на время менструации. В случае выраженной гиперпролактинемии и стойкой ановуляции может быть назначен повторный курс лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Germans M, Goss P. (2001) Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl. J. Med.*, vol. 21, no 4, pp. 276–285.
2. Gonzalez L., Zambrano A., Lazaro-Trueba I., Lopez E., Gonzalez J.J., Martin-Perez J., Aranda A. (2009) Activation of the unliganded estrogen receptor by prolactin in breast cancer cells. *Oncogene*, no 28 (10), pp. 1298–1308.
3. Heldring N., Pike A., Andersson S. (2007) Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev.*, no 87 (3), pp. 905–931.
4. Pandey D.P., Lappano R., Albanito L. (2009) Estrogenic GPR30 signalling induces proliferation and migration of breast cancer cells through CTGF. *EMBO J.*, no 28 (5), pp. 523–532.
5. Fox E.M., Andrade J., Shupnik M.A. (2009) Novel actions of estrogen to promote proliferation: integration of cytoplasmic and nuclear pathways. *Steroids*, no 74 (7), pp. 622–627.
6. Alyea R.A., Watson C.S. (2009) Nongenomic mechanisms of physiological estrogen-mediated dopamine efflux. *BMC Neurosci.*, no 10, p. 59.
7. Voumvourakis K.I., Kitsos T.S., Stamboulis E. (2008) Gender hormones: role in the pathogenesis of central nervous system disease and demyelination. *Curr Neurovasc Res.*, no 5 (4), pp. 224–35.
8. Mallmann E.S., Ribeiro M.F., Spritzer P.M. (2001) Effect of serotonin depletion by p-chlorophenylalanine on serum prolactin levels in estrogen-treated ovariectomized rats: insights concerning the serotonergic, dopaminergic and opioid systems. *Horm. Metab. Res.*, no 33 (6), pp. 337–342.
9. Dahlman-Wright K., Cavailles V., Fuqua S.A. (2006) International Union of Pharmacology. LXIV. Estrogen receptors. *Pharmacol Rev.*, no 58 (4), pp. 773–781.
10. Miller V.M., Duckles S.P. (2008) Vascular Actions of Estrogens: Functional Implications. *Pharmacol. Rev.*, no 60 (2), pp. 210–241.
11. Zinger M., McFarland M., Ben-Jonathan N. (2003) Prolactin expression and secretion by human breast glandular and adipose tissue. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, no 88, pp. 689–696.
12. Naylor M.J., Lockefeer J.A., Horseman N.D., Ormandy C.J. (2003) Prolactin regulates mammary epithelial cell proliferation via autocrine/paracrine mechanism. *Endocrine*, no 20, pp. 111–114.
13. Bole-Feysot C., Goffin V., Edery M., Binart N., Kelly P.A. (1998) Prolactin and its receptor: actions, signal transduction pathways and phenotypes observed in prolactin receptor knockout mice. *Endocr. Rev.*, no 19, pp. 225–268.
14. Ben-Jonathan N., Hnasko R.M. (2001) Dopamine as a prolactin inhibitor. *Endocr. Rev.*, no 22, pp. 724–763.
15. Dinan T.G. (2008) Prolactin and Dopamine: What is the connection? *J. Psychopharm.*, no 22 (2), pp. 12–19.
16. Zhang P., Liu L., Xie C.J., Wang K.H., Gao L.Z., Ju G. (2009) Excitatory and inhibitory effects of prolactin release activated by nerve stimulation in rat anterior pituitary. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, no 7, p. 154.
17. Mohapel P., Leanza G., Kokaia M., Lindvall O. (2005) Forebrain acetylcholine regulates adult hippocampal neurogenesis and learning. *Neurobiol. Aging.*, no 26 (6), pp. 939–946.
18. Jorgensen H.S. (2007) Studies on the neuroendocrine role of serotonin. *Dan. Med. Bull.*, no 54 (4), pp. 266–288.
19. Ma D., Zhao C., Mayhew T.M., Ju G. (1997) Response of substance P-immunoreactive nerve fibers in the anterior pituitary to plasma oestrogen concentrations in the rat. *J. Neuroendocrinol.*, no 9, pp. 735–740.
20. Liu Y.Y., Morris J.F., Ju G. (1996) Synaptic relationship of substance P-like-immunoreactive nerve fibers with gland cells of the anterior pituitary in the rat. *Cell Tiss. Res.*, no 285, pp. 227–234.
21. Lafuente A., Gonzalez-Carracedo A., Romero A. Cano P., Esquifino A.I. (2004) Effect of nitric oxide on prolactin secretion and hypothalamic biogenic amine contents. *Life Sci.*, no 74 (13), pp. 1681–1690.
22. Simanenkova V.I. (2006) Ot teorii psichosomaticheskoy mediciny – k terapevticheskoy praktike [From the theory of psychosomatic medicine to therapeutic practice]. *Medlajn-ekspres*, no 4 (187), pp. 3–7.
23. Baevskij R.M., Kirillov O.I., Kleckin S.Z. (1984) *Matematicheskij analiz izmenenij serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical analysis of changes in heart rate under stress]. M, Nauka, p. 220. (in Russian)
24. Podol'skij V.V., Homins'ka Z.B., Teterin V.V., Gul'chij M.M. (2005) Rol' gormonov epifiza v sistemi antistressnogo zahistu organizmu pri psihoemocionnomu stresi u zhinkov fertil'nogo viku [The role of pineal gland hormones in the system of anti-stress disease of the body during psychoemotional stress in women of fertile age]. *Visnik nauchnih doslidzhen*, no 2 (39), pp. 84–86.
25. Available at: <https://thepresentation.ru/medetsina/diagnostica-i-vedenie-parsientok-s-mastopatijey>.

Подана/Submitted: 30.09.2021

Принята/Accepted: 22.10.2021

Контакты/Contacts: podolskiyiv@gmail.com