

Уважаемые коллеги,

начиная с данного номера журнала Вестник репродуктивного здоровья, в нашем журнале в разделе «Дискуссионные материалы» будут публиковаться статьи с целью инициировать обсуждение спорного мнения, предложенного авторами, и принять взвешенное решение, другими словами – найти общую точку зрения.

Рассчитываем на продолжение конструктивного диалога. Полагаем, что наиболее удобным формат обсуждения будет в виде аргументированного мнения в виде письма в редакцию.

Редакция журнала

## МОЛОЧНАЯ ЖЕЛЕЗА КАК СВОЕОБРАЗНЫЙ ИНТРАКРИННЫЙ ОРГАН

В.П. Сметник, В.Н. Коновалова

ФГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова  
Росмедтехнологий  
(директор — академик РАМН Г.Т. Сухих)

В статье рассмотрены особенности молочной железы как интракринального органа, представлены пути синтеза и метаболизма эстрогенов в ее ткани. Приведены эпидемиологические данные по заболеваемости раком молочных желез (РМЖ) на фоне заместительной гормональной терапии (ЗГТ), рассмотрены факторы риска его развития. Подробно представлены пути метаболизма эстрогенов и свойства их гидроксиметаболитов. Приведены данные собственных исследований по определению уровней основных гидроксиметаболитов эстрогенов у женщин в постменопаузе группы низкого риска развития РМЖ и не принимающие препараты ЗГТ, а также их взаимосвязь с основными факторами риска РМЖ.

**Ключевые слова:** молочная железа, эстрогены, гидроксиметаболиты эстрогенов

В постменопаузе по мере снижения и прекращения синтеза яичниками эстрогенов последние образуются в периферических тканях из ДГЭА и ДГЭАС надпочечникового происхождения и в незначительном количестве — из Т и андростендиона (А4) яичникового и/или надпочечникового происхождения. Таким образом, у женщин в постменопаузе почти все

активные половые стероиды образуются в тканях-мишенях посредством интракринального механизма.

Термин «интракринология» был введен F. Labrie и соавт. в 1988 г. **Интракринология** — наука о синтезе активных стероидов в периферических тканях, в которых они оказывают эффект в тех же клетках, где и синтезируются, без выделения во внеклеточное пространство и общую циркуляцию [1] (рис. 1).

Трансформация андрогенов в эстрогены в периферических тканях-мишенях зависит от уровня экспрессии различных стероидогенных и метаболизирующих ферментов в каждой из этих тканей. Интракринальное образование эстрогенов в периферических тканях женщин составляет около 75% в пременопаузе и 100% в постменопаузе. Поскольку локальный синтез половых стероидов может играть важную роль как в нормальных, так и в опухолевых тканях, чувствительных к гормонам, большое значение приобретают исследования в этом направлении для совершенствования терапевтических подходов. Все перечисленное особенно важно для понимания механизма развития гормонально-зависимого рака молочной железы (РМЖ), который представляет собой наиболее распространенное злокачественное заболевание у женщин в экономически разви-



тых странах. Однако этиология рака комплексная и представляет собой сочетание генетических, репродуктивных факторов и образа жизни.

В последние десятилетия идут жаркие дискуссии по поводу влияния эндо- и экзогенных гормонов на молочную железу и развития РМЖ. В этом плане заслуживают внимание такие факторы, как раннее менархе, поздняя менопауза, овариэктомия у молодых женщин и др. За исключением семейного анамнеза РМЖ, почти все установленные факторы риска имеют гормональный компонент, включая репродуктивные факторы, антропометрические данные, употребление алкоголя [2]. При этом следует отметить, что в структуре РМЖ гормонально-зависимый доминирует над гормонально-незави-

мым и наследственно-обусловленным. В то же время с увеличением возраста, особенно после 65 лет, несмотря на «выключение» функции яичников и соответственно дефицит женских половых стероидов, риск развития РМЖ прогрессивно возрастает без применения экзогенных гормонов. Следовательно, существуют иные, локальные механизмы, независимые от содержания циркулирующих гормонов, так как ткань молочной железы (нормальная и опухолевая) содержит все необходимые ферменты для биосинтеза эстрогенов [3, 4]. В связи с чем молочную железу можно охарактеризовать как своеобразный интракринный орган (рис. 2).

В отношении развития злокачественного поражения клеток молочной железы эстрадиол (E2)

Рисунок 1. Схема различных типов секреции и влияния стероидов [1].

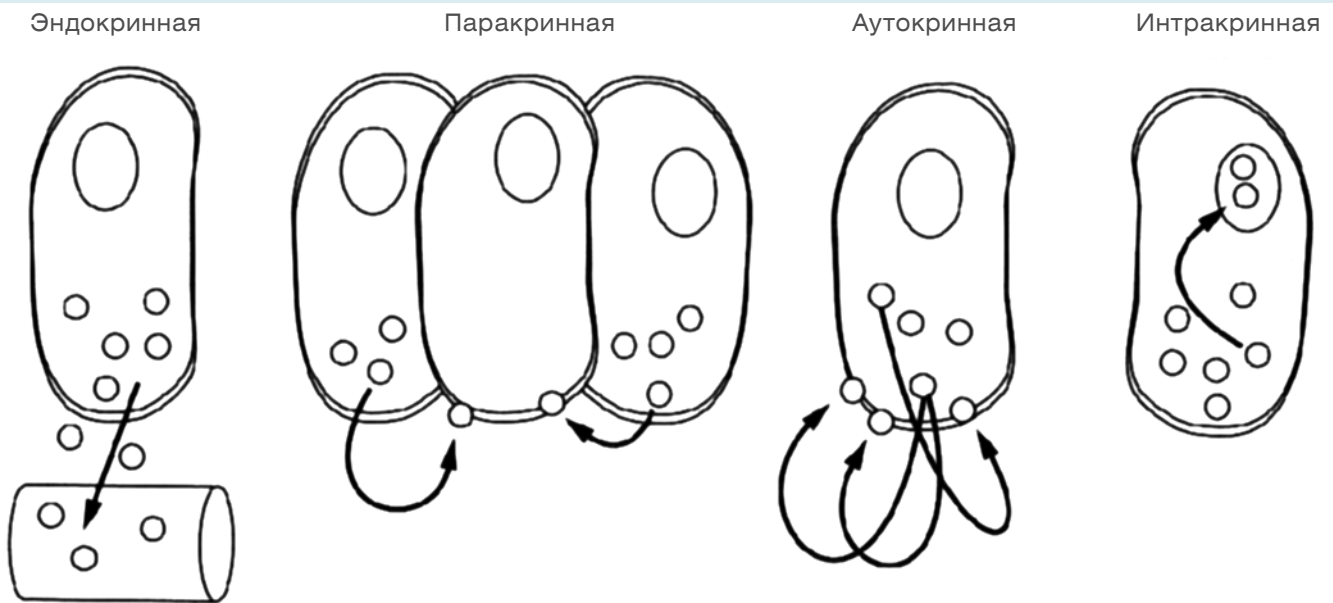
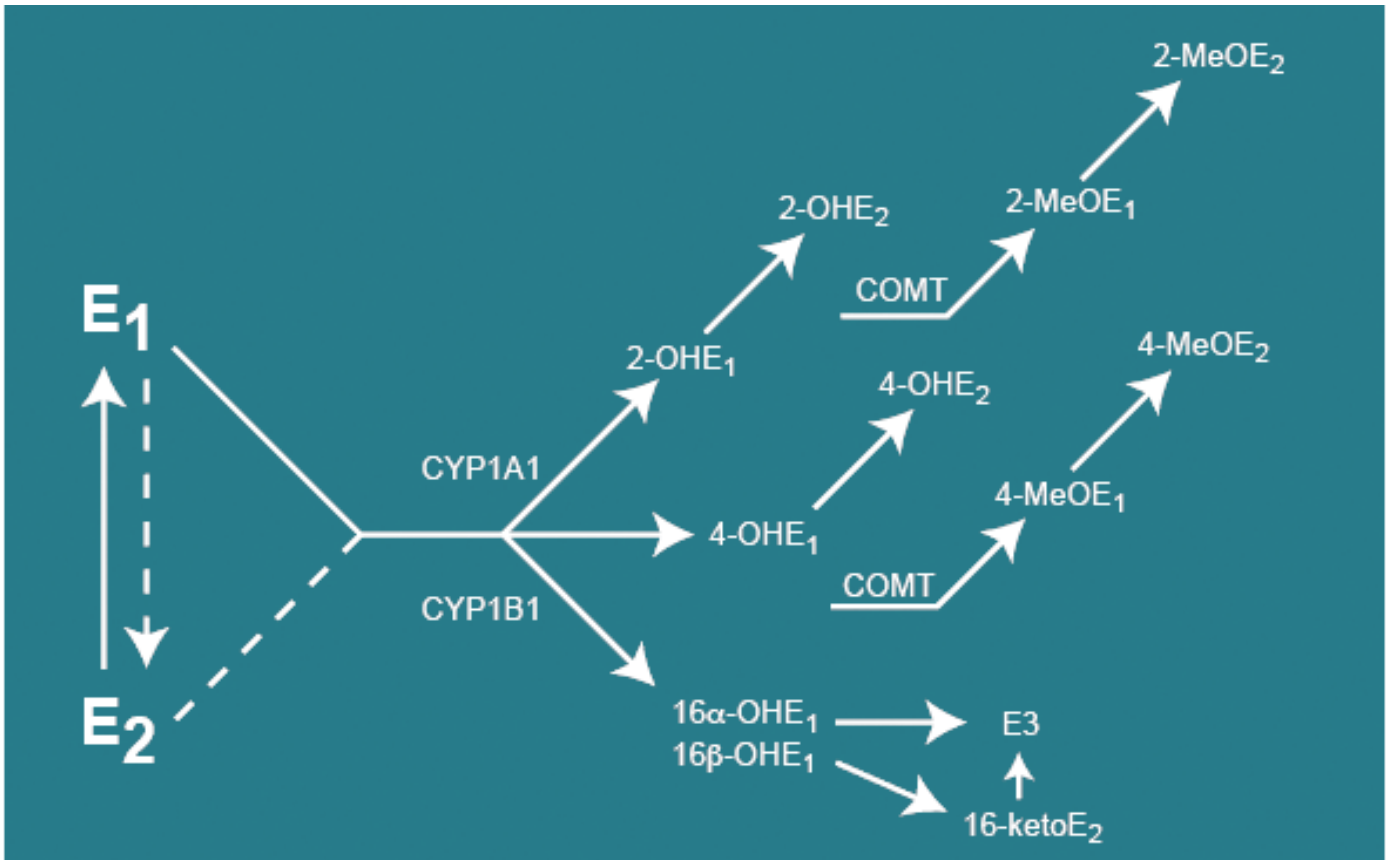


Рисунок 2. Синтез и метаболизм эстрогенов в ткани молочной железы [4].



17β-HSD II - 17β-гидроксистероиддегидрогеназа II типа  
 17β-HSD I - 17β-гидроксистероиддегидрогеназа I типа

Рисунок 3. Метаболизм эстрогенов в ткани молочной железы [3].



COMT — Catechol-O-Methyltransferase  
(катехол-О-метилтрансфераза)  
2-MeOE<sub>1</sub> — 2-метоксиэстрон

4-MeOE<sub>1</sub> — 2-метоксиэстрон  
4-MeOE<sub>2</sub> — 4-метоксиэстрадиол  
2-MeOE<sub>2</sub> — 2-метоксиэстрадиол

E<sub>3</sub> — эстриол  
E<sub>2</sub> — эстрадиол  
E<sub>1</sub> — эстрон

может выступать в качестве промотора, усиливая рост существующих раковых клеток. Однако E2 и эстрон (E1), два мощных эстрогена, представляют собой только 10–15% от всего количества производных эстрогенов в клетке, а 85–90% составляют их метаболиты. Окисление до 2-, 4- или 16α-гидроксипроизводных (ОНЕ) является одним из основных путей метаболизма эстрогенов в молочной железе. Затем метаболиты конъюгируются в глюкуроны и сульфаты, становясь растворимыми, и в таком виде выводятся с мочой, где может быть определено их концентрация в моче (рис. 3) [3].

2-Гидроксиметаболиты эстрогенов (2-ОНЕ) синтезируются при участии *CYP1A1*, в наибольшем количестве содержащегося в ткани молочной железы. *CYP1A1* — индуцибельный фермент, уровень 2-ОНЕ1 в моче снижается при ожирении, повышается на фоне умеренной физической активности, а также при потреблении соевых продуктов, омега-3 жирных кислот и овощей, содержащих индол-3-карбинол (семейство крестоцветных) [3]. 2-ОНЕ являются слабыми эстрогенами и антиэстрогенами, сильными антиоксидантами, защищающими организм от перекисного окисления липидов и повреждения ДНК, что позволяет отнести их к «хорошим» противораковым эстрогенам. Кроме того, они индуцируют апоптоз в раковых клетках [3].

4-Гидроксипроизводные эстрогенов (4-ОНЕ) образуются при участии фермента *CYP1B1* в молочной железе, матке и яичниках. Свойства 4-ОНЕ в основном изучались в исследованиях *in vitro*. Карциногенное мутагенное действие 4-гидроксиэстрона (4-ОНЕ<sub>1</sub>) может объясняться влиянием его токсичных хиноловых метаболитов, индукцией продукции свободных супероксидных радикалов и повреждением ДНК вследствие разрыва связей между молекулами и образования депуринизированных оснований, в меньшей степени свойствами агонистов эстрогенов. Антиоксиданты (глутатион, аскорбат) и индол-3-карбинол замедляют переход 4-ОНЕ<sub>1</sub> в хиноны и индуцируют их конъюгирование в безопасные соединения; дальнейший метаболизм 4-ОНЕ<sub>1</sub> происходит при участии катехол-О-метилтрансферазы (COMT). Относительные концентрации этих метаболитов низкие [3].

16β-Гидроксиэстрон (16β-ОНЕ<sub>1</sub>) — мощный агонист эстрогенов. Он образуется при помощи фермента *CYP3A* в печени и клетках-мишенях. Митогенность 16β-ОНЕ<sub>1</sub> в 2 раза выше таковой E<sub>2</sub>, так как 16β-ОНЕ<sub>1</sub> может ковалентно необратимо связываться как с локусами эндоплазматического ретикула, так и с ядерными эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает стимуляцию на протяжении дней, а не часов; при этом эффект сохраняется до момента деградации связывающих белков [3].



По данным H.L. Bradlow и других исследователей, изучавших 2-OHE<sub>1</sub> и 16 $\beta$ -гидроксиметаболиты (16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub>) эстрогенов в моче у здоровых женщин и больных РМЖ, был сделан вывод, что низкое соотношение 2-OHE<sub>1</sub> и 16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> (менее 2) можно рассматривать как показатель внутренней эстрогеновой активности и своеобразный биомаркер РМЖ. При этом преобладание пути 2-гидроксилирования в метаболизме эстрогенов снижает риск развития РМЖ [5–7]. В том числе имеются сообщения и об этнических различиях особенностей метаболизма эстрогенов, однако не все авторы поддерживают данную гипотезу [8–10].

## Материалы и методы

Нами было проведено собственное исследование по изучению особенностей метаболизма эстрогенов у женщин в постменопаузе, представительниц русской популяции. В нашем исследовании принимали участие 60 здоровых женщин в возрасте от 45 до 64 лет (средний возраст 52,6 $\pm$ 4,6 года, средняя длительность менопаузы 5,3 $\pm$ 3,8 года, средний возраст наступления менопаузы 47,2 $\pm$ 4,5 года), обратившиеся в Федеральный Центр «Здоровье женщин после 40 лет» на базе ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова Росмедтехнологий» с жалобами на проявления климактерического синдрома (КС) различной степени тяжести. Из исследования исключали пациенток с опухолями молочной железы и другими эстрогензависимыми злокачественными новообразованиями (рак эндометрия) в настоящее время и в анамнезе, с хроническими заболеваниями (сахарный диабет 2 типа, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, патология печени), тромбозомболическими расстройствами, цереброваскулярными заболеваниями или инсультом, а также с маточными кровотечениями неясной этиологии. На протяжении минимум 3 мес до включения в исследование женщины не получали препараты ЗГТ. У всех женщин был тщательно собран анамнез; проведен общий и гинекологический осмотр, общеклиническое обследование, включавшее биохимический анализ крови с оценкой липидного состава, гемостазиограмму, УЗИ органов малого таза, цитологические мазки с шейки матки по Папаниколу, маммографию и денситометрию по показаниям.

У всех женщин проводили подсчет общепринятого за рубежом индекса риска развития РМЖ Gail, в котором учитываются возраст женщины, данные репродуктивного анамнеза, наследственная отягощенность по РМЖ, результаты обследования молочных желез, а также принадлежность к этнической группе. Прогностически безопасным считается уровень менее 1,66% на последующие 5 лет. Участницы нашего исследования относились к группе низкого риска развития РМЖ: индекс Gail в среднем составил 1,2 $\pm$ 0,4.

Уровни 2-OHE<sub>1</sub> и 16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> эстрогенов в моче измеряли с помощью тест-системы Estramet 2/16 ELISA (ImmunaCare Corporation, Bethlehem, PA), основанном на конкурентном методе твердофазного иммуноферментного анализа. Эти тест-системы неоднократно тестировались на валидность и вос-

производимость для каждого метаболита, а также сравнивались с показателями газовой хроматографии — масс-спектрометрии. Кроме того, в своих последующих работах основатель теории о роли гидроксиметаболитов в процессах канцерогенеза H.L. Bradlow сравнивали уровни 2-OHE<sub>1</sub> и 16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> и их соотношение в моче и плазме крови и не установили преимуществ того или иного метода [11].

Статистическую обработку данных выполняли с помощью «Microsoft Excel» и пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 6.0, StatSoft Inc. (США). Для определения значимости различий использовали критерий Стьюдента (t) и непараметрические критерии Крускала—Уоллиса и Манна—Уитни для несвязанных совокупностей. Анализ количественных данных, изменяющихся в динамике, осуществляли с помощью критериев Фридмана и Вилкоксона. Корреляционный анализ проводили с вычислением коэффициента корреляции (r<sub>s</sub>) Пирсона. Статистически значимыми считали различия при p<0,05 (95% уровень значимости).

## Результаты

Исходные уровни гидроксиметаболитов эстрогенов находились в пределах ожидаемых значений, соотношение 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> превышало благоприятный рубеж и составляло 2,4 $\pm$ 1,5. В целом наши данные совпадали с результатами других исследователей, в большей степени соответствовали результатам американских авторов (табл. 1).

В данной группе женщин мы не обнаружили взаимосвязи содержания гидроксиметаболитов эстрогенов и их соотношения с такими известными факторами риска РМЖ, как возраст, отягощенная по РМЖ наследственность, ожирение, возраст менархе (в том числе раннего менархе до 12 лет) и возраст менопаузы (в том числе поздней менопаузы).

Обращает внимание наличие взаимосвязи уровня гидроксиметаболитов с основными событиями репродуктивного анамнеза женщины: наличием беременности в анамнезе (для 2-OHE<sub>1</sub> r<sub>s</sub>=0,257, p<0,05), возрастом первых родов (для 2-OHE<sub>1</sub> r<sub>s</sub>=-0,413, p<0,01; для 16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> r<sub>s</sub>=-0,367, p<0,05), а также бесплодием (r<sub>s</sub>=-0,439, p<0,01 и r<sub>s</sub>=-0,268, p<0,05 соответственно). Влияние этих репродуктивных факторов на соотношение 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> в постменопаузе не выявлено. Указанные данные могут быть подтверждением того, что молочная железа как часть репродуктивной системы женщины несет в себе отпечаток предшествующих событий; найденные взаимосвязи свидетельствуют о благоприятной защитной роли первой завершённой беременности до 30 лет и отрицательном воздействии бесплодия и поздних первых родов на состояние молочных желез (табл. 2).

Отрадно, что предшествующий прием препаратов ЗГТ не оказал негативного влияния на уровни гидроксиметаболитов (для 2-OHE<sub>1</sub> r<sub>s</sub>=0,257, p<0,05) и их соотношение (r<sub>s</sub>=0,300, p<0,05) (см. табл. 2).

При анализе подгрупп женщин, распределенных в зависимости от показателя соотношения 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\beta$ -OHE<sub>1</sub> (< 1, от 1 до 2 и > 2) нами были выявлены следующие закономерности (табл. 3).

Таблица 1. Средние уровни гидроксиметаболитов эстрогенов в моче и их соотношения у здоровых женщин в постменопаузе

Автор	2-OHE <sub>1</sub> , нг/мг	16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub> , нг/мг	2-OHE <sub>1</sub> /16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub>
Meilahn E.N., 1997 [6]	7,1	4,5	1,7
Coker A.L., 1997 [8]	24,16 $\pm$ 22,33	10,06 $\pm$ 8,43	2,52 $\pm$ 1,66
Ursin G., 1999 [10]	6,09 (5,39–6,87)	3,47 (3,11–3,87)	1,76 (1,60–1,93)
Riza E., 2001 [9]	8,53 (4,64–11,87)	7,50 (4,65–11,10)	1,12 (0,80–1,73)
Atkinson C., 2002 [12]	6,89 (6,06–7,84)	5,98 (5,31–6,73)	1,15 (1,03–1,29)
Fowke J.H., 2003 [13]	3,5 (2,7–5,4)	3,0 (2,5–3,9)	1,2 (0,7–2,0)
Reina C., 2004 [14]	4,98 $\pm$ 0,85	2,37 $\pm$ 0,45	2,74 $\pm$ 0,24
Wellejus A., 2005 [15]	1,5 (0,5–3,8)	0,9 (0,4–2,4)	1,6 (0,6–3,5)
Kabat G.C., 2006 [16]	11,1 $\pm$ 9,7	6,1 $\pm$ 6,0	2,0 $\pm$ 1,0
Собственные данные	10,6 $\pm$ 6,1	5,9 $\pm$ 6,6	2,4 $\pm$ 1,5

Таблица 2. Взаимосвязь между уровнями гидроксиметаболитов эстрогенов в моче и их соотношением и факторами репродуктивного анамнеза пациенток

Параметр	Коэффициент корреляции (r <sub>s</sub> )		
	2-OHE <sub>1</sub>	16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub>	2-OHE <sub>1</sub> /16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub>
Наличие беременности	0,257*	0,197	0,056
Роды в анамнезе	0,086	0,037	0,194
Возраст первых родов	-0,413**	-0,367**	-0,018
Первые роды в возрасте старше 30 лет	-0,303*	-0,277*	-0,033
Бесплодие	-0,439**	-0,268*	-0,253
Предшествующий прием препаратов для ЗГТ:			
менее 5 лет	0,164	-0,018	0,3001
более 5 лет	0,257*	0,129	0,204
более 5 лет	0,045	-0,124	0,223

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$

Таблица 3. Сравнительная характеристика подгрупп женщин в зависимости от уровня 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub>

Параметр	2-OHE <sub>1</sub> /16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub> < 1 (n=7)		2-OHE <sub>1</sub> /16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub> от 1 до 2 (n=20)		2-OHE <sub>1</sub> /16 $\alpha$ -OHE <sub>1</sub> > 2 (n=33)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бесплодие	3	42,9	2	10,0	2	6,1***
Остеопороз	0	0,0	4	20,0*	5	15,2*
Заболевания сердечно-сосудистой системы	6	85,7	15	75,0	15	45,5***
Длительность менопаузы более 5 лет	2	28,6	9	45,0	21	63,6*
КС тяжелой степени	0	0,0	3	15,0	7	21,2*
Прием препаратов ЗГТ ранее	1	14,3	4	20,0	15	45,5***

\* $p < 0,05$  по сравнению с группой 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> < 1

\*\* $p < 0,05$  по сравнению с группой 2-OHE<sub>1</sub>/16 $\alpha$ -OHE<sub>1</sub> от 1 до 2

\*\*\* $p = 0,07$





При анализе репродуктивных факторов значимых различий между подгруппами не выявлено, лишь в подгруппе с соотношением  $2\text{-ОНЕ}_1/16\beta\text{-ОНЕ}_1 < 1$  было больше пациенток, страдавших ранее бесплодием (42,9%) — известным фактором риска развития РМЖ, однако различия не были статистически значимыми ( $p=0,07$ ).

Отсутствие женщин с остеопорозом в подгруппе с соотношением  $2\text{-ОНЕ}_1/16\beta\text{-ОНЕ}_1 < 1$  нам представляется закономерным за счет преобладания  $16\beta\text{-ОНЕ}_1$ , так как он обладает эстрогеноподобными свойствами и оказывает благоприятное воздействие на костную систему. По этой же причине в указанной подгруппе было больше пациенток, страдавших заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так как у них снижено количество защитного  $2\text{-ОНЕ}_1$ , обладающего антиоксидантными свойствами. Все перечисленное также может служить объяснением отсутствия пациенток с тяжелым КС в группе с соотношением  $2\text{-ОНЕ}_1/16\beta\text{-ОНЕ}_1 < 1$  и их преобладание в подгруппе с соотношением  $2\text{-ОНЕ}_1/16\beta\text{-ОНЕ}_1 > 2$ , где в связи с отсутствием биологически активных эстрогенов и их производных (таких как  $16\beta\text{-ОНЕ}_1$ ) более выражены симптомы дефицита эстрогенов. При этом в ходе анализа всей группы женщин в целом мы не обнаружили взаимосвязи уровней гидроксиметаболитов эстрогенов в моче и их соотношения и степени тяжести КС. Согласно данным, представленным в табл. 2, у женщин, ранее принимавших препараты ЗГТ, чаще выявляется благоприятное соотношение  $2\text{-ОНЕ}_1/16\beta\text{-ОНЕ}_1 > 2$ , что, вероятно, свидетельствует об отсутствии негативного влияния экзогенных гормонов на гидроксиметаболизм эстрогенов.

В группе женщин с показателями соотношения гидроксиметаболитов эстрогенов  $< 1$  мы установили четкую обратную зависимость наличия отягощен-

ной онкологической наследственности у пациентки от соотношения  $2\text{-ОНЕ}_1/16\beta\text{-ОНЕ}_1$  ( $r_s=-0,791$ ,  $p<0,05$ ) и прямую — от уровнем  $16\beta\text{-ОНЕ}_1$  ( $r_s=0,791$ ,  $p<0,05$ ). Именно в этой группе была выявлена взаимосвязь уровня  $2\text{-ОНЕ}_1$  и факторов репродуктивного анамнеза, таких как наличие беременности ( $r_s=0,861$ ,  $p<0,01$ ), возраст первых родов ( $r_s=-0,870$ ,  $p<0,05$ ), особенно старше 30 лет ( $r_s=-0,828$ ,  $p<0,05$ ).

Таким образом, полученные нами данные подтверждают точку зрения о том, что молочная железа является своеобразным интракринным органом, в котором синтезируются эстрогены из андрогеновых предшественников с последующим превращением в активные и неактивные метаболиты. Роль гидроксиметаболитов эстрогенов в генезе пролиферативных заболеваний молочных желез продолжает интенсивно обсуждаться и изучаться как в экспериментальных, так и клинических исследованиях.

## Заключение

С учетом всего изложенного становится ясным, что перед назначением ЗГТ особо важным является тщательное обследование женщины, оценка возможных факторов риска, адекватный выбор препарата для ЗГТ. Определение уровней гидроксиметаболитов эстрогенов в моче и их соотношения — важный дополнительный фактор оценки локального синтеза и метаболизма эстрогенов в молочной железе. Поэтому данный метод может использоваться в комплексной оценке состояния молочных желез, а также для выбора пути введения эстрогенсодержащих препаратов (парентеральный или пероральный). Существуют данные, что парентеральные формы препаратов для ЗГТ более благоприятно влияют на гидроксиметаболизм эстрогенов.

## Литература

1. Labrie F. et al. Breast. In: A.R. Genazzani, F. Petralgia, P.G. Artini. Advances (ed). Gynecological Endocrinology. Parthenon Publishing Group 2004; 246.
2. Key T.J. et al. Epidemiology of breast cancer. Lancet Oncol 2001; 2: 133–140.
3. Lord R.S. et al. Estrogen metabolism and diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. Alternat Med Rev 2002; 7 (2): 112–129.
4. Reed M.J. Role of enzymes and tissue-specific actions in steroids. Maturitas 2004; 48 (1): 18–23.
5. Bradlow H.L. et al. 2-Hydroxyestrone: the «good» estrogen. J Endocrinol 1996; 150: 259–265.
6. Meilahn E.N. et al. Do urinary oestrogen metabolites predict breast cancer? Guernsey III cohort follow-up. Br J Cancer 1998; 78: 1250–1255.
7. Muti P. et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:16 $\alpha$ hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. Epidemiology 2000; 11: 635–640.
8. Coker A. et al. Ethnic differences in estrogen metabolism in healthy women. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 89–90.
9. Riza E. et al. Urinary estrogen metabolites and mammographic parenchymal patterns in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10: 627–634.
10. Ursin G. et al. Urinary 2-hydroxyestrone/16 $\alpha$ hydroxyestrone ratio and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1067–1072.
11. Bradlow H.L., Jernstr m H., Sepkovic D.W. et al. Comparison of plasma and urinary levels of 2-hydroxyestrogen and 16  $\alpha$ -hydroxyestrogen metabolites. Mol Genet Metab 2006; 87 (2): 135–146.
12. Atkinson C. et al. Effects of a moderate intensity exercise intervention on estrogen metabolism in postmenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 13: 868–874.
13. Fowke J.H. et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: differential pattern of risk found with pre- versus post-treatment collection. Steroids 2003; 68 (1): 65–72.
14. Reina C. et al. The oxidative metabolism of estrogen modulates response to ERT/HRT in postmenopausal women. Bone 2004; 35: 682–688.
15. Wellejus A. et al. Urinary hydroxyestrogens and breast cancer risk among postmenopausal women: a prospective study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14 (9): 2137–2142.
16. Kabat G.C. et al. Estrogen metabolism and breast cancer. Epidemiology 2006; 17 (1): 80–88.

Поступила 12.09.2008