

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	5
Список сокращений и условных обозначений	6
Глава 1. Закономерности антенатального и постнатального маммогенеза (<i>И.Ю. Коган</i>)	8
Глава 2. Строение молочных желез в репродуктивном возрасте (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	35
Глава 3. Влияние половых стероидных гормонов и пролактина на молочные железы (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	44
Глава 4. Стромальный компартмент молочной железы и его функциональное значение (<i>Е.В. Мусина</i>)	62
Глава 5. Классификационные рамки: логика практического применения (<i>И.Ю. Коган</i>)	75
Глава 6. Морфологическая картина (<i>И.Ю. Коган</i>)	87
Глава 7. Концепция патогенеза мастопатии (<i>И.Ю. Коган</i>)	106
Глава 8. Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия в патогенезе пролиферативных процессов в молочных железах (<i>Е.В. Мусина</i>)	121
Глава 9. Клиническая картина (<i>Е.В. Мусина, И.Ю. Коган</i>)	134
Глава 10. Клинический метод обследования (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	138
Глава 11. Маммография (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	148
Глава 12. Ультразвуковые технологии (<i>И.Ю. Коган</i>)	163
Глава 13. Магнитно-резонансная томография (<i>Е.В. Мусина</i>)	205
Глава 14. Инвазивная диагностика (биопсия) (<i>И.Ю. Коган</i>)	208
Глава 15. О скрининге рака молочных желез (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	214

Глава 16. Общая стратегия ведения пациенток с мастопатией (<i>И.Ю. Коган</i>)	220
Глава 17. Прогестерон и гестагены в лечении мастопатии (<i>Е.В. Мусина, И.Ю. Коган</i>)	240
Глава 18. Перспективы применения метформина в терапии мастопатии (<i>Е.В. Мусина, И.Ю. Коган</i>)	254
Глава 19. Гормональная контрацепция и молочные железы (<i>И.Ю. Коган, Е.В. Мусина</i>)	268
Глава 20. Патология молочных желез и вспомогательные репродуктивные технологии (<i>И.Ю. Коган</i>)	286
Глава 21. Менопаузальная гормональная терапия и патология молочных желез (<i>Е.В. Мусина</i>)	294

ЗАКОНОМЕРНОСТИ АНТЕНАТАЛЬНОГО И ПОСТНАТАЛЬНОГО МАММОГЕНЕЗА

Закономерности маммогенеза имеют важное значение для понимания механизмов развития патологических изменений молочных желез, формирования групп риска доброкачественных заболеваний, рака молочной железы (РМЖ) и разработки стратегий их профилактики и лечения.

Целесообразно выделить несколько этапов наиболее значительной морфофункциональной трансформации молочных желез:

- антенатальный;
- пубертатный;
- гестационный;
- лактационный;
- постменопаузальный.

Обращает на себя внимание тот факт, что в основном все этапы маммогенеза ассоциированы с важными периодами развития или угасания функции яичников (пубертат, постменопауза), а также «гуморальными событиями» во время функционирования системы мать—плацента—плод (Macias H., Hinck L., 2012; Javed A., Lteif A., 2013).

Антенатальный период развития. В 4–6 нед гестации у плода можно выявить прогениторные клетки молочной железы. С 6-й недели на боковых поверхностях туловища эмбриона формируются двусторонние утолщения эктодермы (молочные линии). Путем деления клеток эктодермы в этих зонах формируются первичные зачатки молочных желез. Они представляют собой небольшое гроздевидное скопление клеток.

В нормальных условиях в конце I триместра беременности в двух параллельных точках молочных линий на «грудном уровне» эмбриона наблюдается погружение первичных эпителиальных клеток в подлежащую мезенхиму, которая экспрессирует регуля-

торные факторы, обеспечивающие данный процесс. Все остальные зоны молочных линий подвергаются атрофии (рис. 1.1).

К концу I триместра беременности уже можно четко дифференцировать эпителиальные клетки этих тяжей (рис. 1.2). Из первичных



Рис. 1.1. Формирование зачатков молочных желез: а — вентральный вид 28-дневного эмбриона на уровне молочных линий; б — вентральный вид 6-недельного эмбриона на уровне молочных бугорков (Moore K.L. et al., 2013)

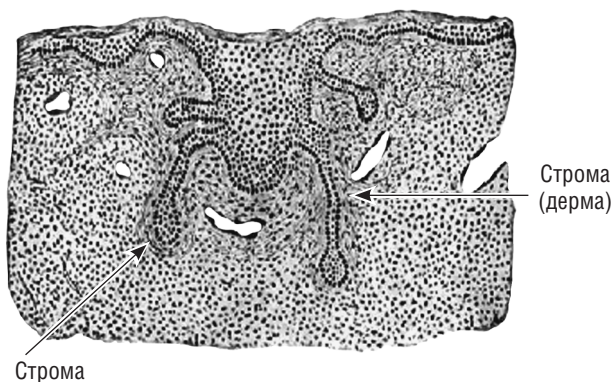


Рис 1.2. Вертикальный срез эмбриона человека 25 см на уровне формирующихся эпителиальных тяжей (Bailey F.R., Miller A.M., 1921)

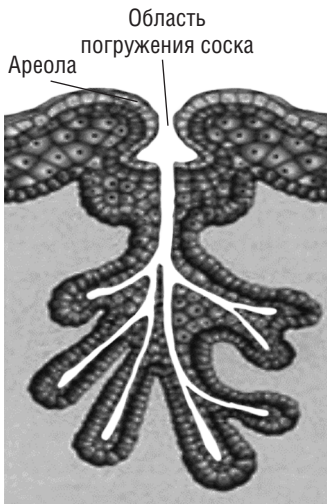


Рис. 1.3. Поперечный срез эмбриона на уровне первичных млечных протоков (Moore K.L. et al., 2013)

тяжей эпителиальных клеток путем их дихотомического и симподиального разветвления на первичные и вторичные отростки формируется первооснова протоковой системы молочной железы. Одновременно в это время происходит дифференциация клеток мезенхимы на фибробласты, гладкомышечные клетки, эндотелиоциты и адипоциты.

Во II триместре беременности происходит канализация эпителиальных тяжей (рис. 1.3). Протоки покрыты двухслойным эпителием. Из наружного эпителиального слоя клеток постепенно дифференцируются миоэпителиальные клетки, а клетки внутреннего слоя в будущем будут выполнять секреторную функцию.

К концу II триместра беременности определяется основной план строения молочных желез.

В III триместре беременности наблюдается продолжение процесса канализации и деления протоковой первоосновы молочных желез. Из эктодермы происходит формирование первичного соска и ареолы.

В течение последних недель гестации отмечают усиление васкуляризации стромы молочных желез. Благодаря гуморальным плацентарным стимулам может наблюдаться даже скудная секреторная активность млечного эпителия.

При доношенном сроке беременности в каждой молочной железе сформировано 15–20 долей, каждая из которых имеет выводной проток, открывающийся в ацинус.

Антенатальное развитие молочных желез не имеет значительных гендерных особенностей (Huebner R.J., Ewald A.J., 2014; Fridriksdottir A.J. et al., 2011; Smith G.H., Chepko G., 2001).

Постнатальный период. После родов молочная железа представляет собой систему протоков с неразвитыми концевыми отделами.

Их выстилка состоит из слоя эпителия и миоэпителиальных клеток, которые располагаются на тонкой базальной мембране.

Первоначально миоэпителиальные клетки образуют сплошной слой, и только позднее они располагаются прерывисто.

Строма железы рыхлая, содержит тонкие коллагеновые волокна и большое количество клеток (фибробластов, фиброцитов, лимфоцитов). Рядом находятся также хорошо васкуляризованные участки эмбриональной жировой ткани, содержащей преадипоциты — жировые клетки с хорошо развитыми органеллами и небольшим количеством липидных включений.

Влияние материнских гормонов после родов может незначительно временно (в течение 3–4 мес) активировать секреторную активность млечного эпителия. Так, в частности, падение уровня материнских эстрогенов ассоциировано с временным увеличением секреции пролактина. Причем такое состояние стимуляции молочных желез более продолжительно у девочек, чем у мальчиков.

Несмотря на то что гендерные различия в периоде детства незначительны, имеются клинические данные о том, что величина молочных желез девочек несколько превосходит таковую у мальчиков (Jayasinghe Y.C. et al., 2010). Предполагают, что это обусловлено разницей в содержании у них собственных эстрогенов.

После кратковременной активации после рождения до пубертатного периода наступает время относительного покоя молочных желез (Howard B.A., Gusterson B.A., 2000).

В данный период их структуру в большей степени составляют опорная строма и жировая ткань.

В детском возрасте (приблизительно с 8 лет) отмечают постепенный незначительный рост массы молочных желез, обусловленный развитием железистого и соединительнотканного компонентов.

Развитие молочных желез во время полового созревания. Период полового созревания характеризуется наиболее интенсивным развитием соединительной ткани, нервных элементов и протоковой системы молочной железы. В ранний период полового созревания наблюдается опережающий рост стромы, а в поздний — железистого дерева.

Усиленное развитие стромы, проявляющееся в ее разрыхлении, появлении большого количества клеток (лимфоцитов, плазмоцитов, тучных клеток, гистиоцитов), многочисленных капилляров, обеспечивает увеличение размеров молочных желез, что иногда сопровождается болезненностью. Рост железистого дерева в это время выражается в образовании новых мелких протоков и формировании их боковых выпячиваний.

По данным Д.И. Головина, к периоду менархе на концах и боковых стенках мелких молочных ходов появляются колбовидные расширения, составляющие основу будущих долек молочной железы. Точками элонгации млечных протоков и их ветвления являются терминальные почки, в области которых находятся полипотентные (стволовые) клетки молочной железы. Постепенно первичные протоки делятся на сегментарные и субсегментарные, которые, в свою очередь, формируют терминальные протоки и терминальные (концевые) проточки, или ацинусы (Головин Д.И., 1969).

Совокупность ацинусов, относящихся к одному терминальному протоку, окруженных внутридольковой стромой, называют **терминальной протоково-дольковой единицей** (ТПДЕ, от англ. terminal duct lobular unit, TDLU). Ранее этот термин трактовался как «**долька молочной железы**». ТПДЕ представляет собой функциональную единицу молочной железы (рис. 1.4).

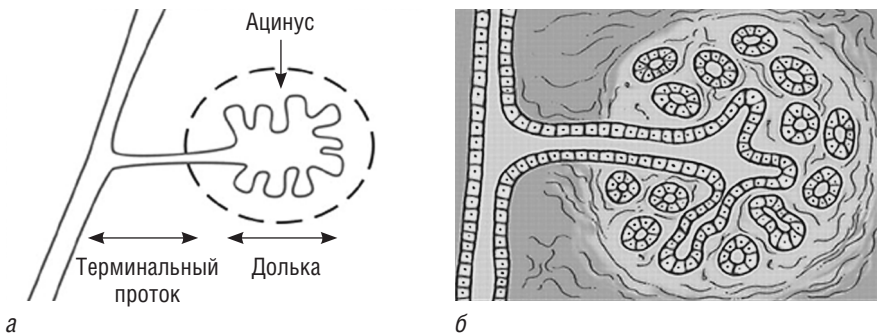


Рис. 1.4. Функциональное развитие молочной железы человека (терминальная дольково-протоковая единица, ТДПЕ): *а* — ТДПЕ выходящего из экстралобулярного концевого протока; *б* — нормальная ТДПЕ, терминальный проток и связанные с ним ацинусы

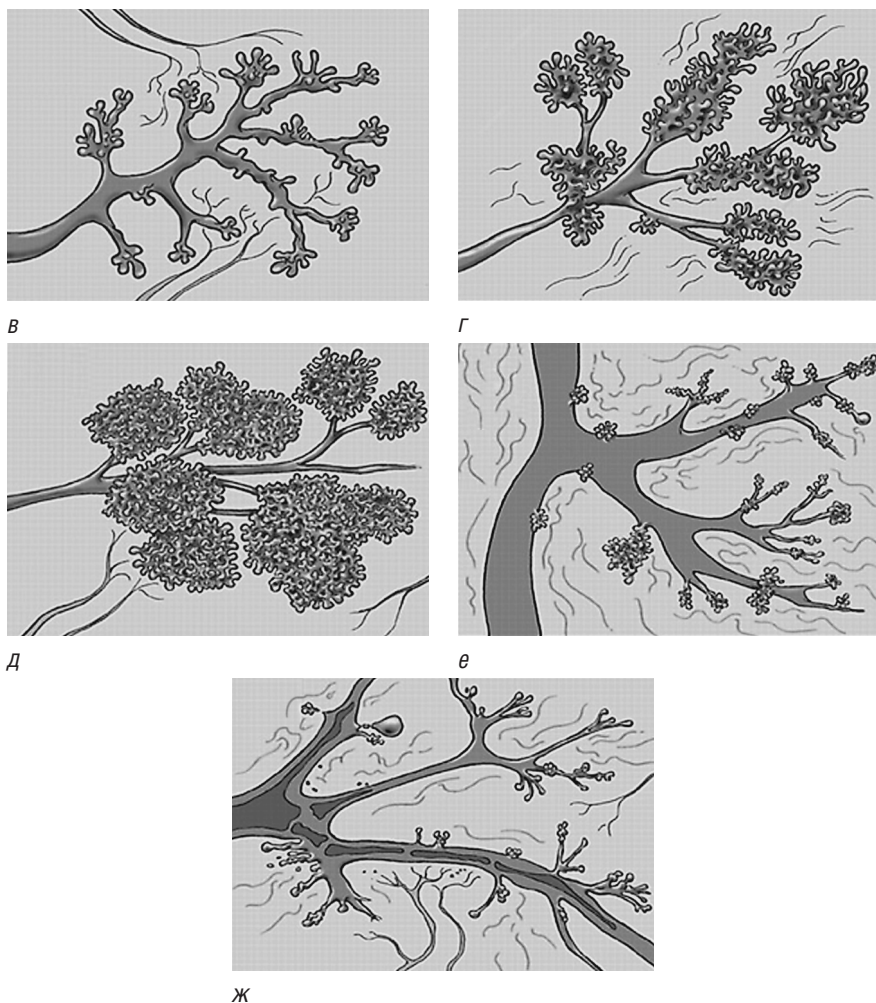


Рис. 1.4. Окончание. Функциональное развитие молочной железы человека (терминальная дольково-протоковая единица, ТДПЕ): *в* — концевые ветвящиеся структуры молочной железы 15-летней девочки; внелобулярный проток показан с рудиментарными терминальными ветвящимися структурами; истинных долек и ацинусов еще нет; *г* — молочная железа 22-летней женщины с хорошо развитыми дольками и ацинусами; *д* — структура молочной железы 30-летней беременной, хорошо развиты ТДПЕ; *е* — молочная железа 55-летней женщины, менопауза, протоки расширены, ТДПЕ атрофированы; *ж* — молочная железа 80-летней женщины, атрофия протоков и ТДПЕ

Рост и развитие протоков молочной железы и формирование ТДПЕ тесно связаны с таким понятием, как «эпителиально-мезенхимальный переход» (ЭМП). Дело в том, что на определенных этапах эмбриогенеза клетки эпителия пластичны и способны к переходу в иное морфофункциональное состояние (эпителиально-мезенхимальный переход и мезенхимально-эпителиальный переход) (Lee J.M. et al., 2006). Это, в принципе, и происходит во время роста и ветвления протоков молочной железы.

ЭМП представляет собой сложный биологический процесс, который в норме происходит во время эмбрионального развития, регенерации и репарации тканей. Имеет место ЭМП и при патологических процессах — опухолевой прогрессии и фиброзе (Roche J., 2018). ЭМП — процесс динамический, в ходе которого эпителиальные клетки утрачивают присущие им свойства (межклеточную адгезию и апикально-базальную полярность) и приобретают свойства мезенхимальных клеток (веретенновидную форму, ремоделирование цитоскелета с появлением стрессорных фибрилл, изменения межклеточной адгезии). Это определяет миграционные и инвазивные свойства клеток. Основным признаком ЭМП считается подавление в клетках экспрессии E-кадгерина, участвующего в образовании плотных контактов между эпителиоцитами. Подавление экспрессии E-кадгерина приводит к потере межклеточных контактов и увеличению уровня β -катенина в ядре (Cowin P. et al., 2005). Для ЭМП характерны также подавление синтеза эпителиальных маркеров (десмоплакина, плакоглобина) и индукция синтеза мезенхимальных белков (виментина, фибронектина, гладкомышечного актина) (Thiery J.P., Sleeman J.P., 2006).

Выделяют три подтипа ЭМП (в зависимости от функциональных последствий и биологического контекста): развитие (тип I), фиброз и заживление ран (тип II) и рак (тип III) (Kalluri R., Weinberg R.A., 2009) (рис. 1.5, см. цв. вклейку).

Первый тип ЭМП связан с эмбриогенезом, он носит временную и пространственную запрограммированность, обеспечивает перемещение эпителиальных клеток, не сопровождается фиброзом, деструкцией и неконтролируемым ростом клеток.

Требуется несколько циклов ЭМП и мезенхимально-эпителиального перехода, прежде чем будет установлена окончательная архитектура органа. Эти циклы известны как первичные, вторичные, третичные ЭМП (Thiery J.P., Sleeman J.P., 2006). Пример первичного ЭМП встречается во время гастрюляции, когда плюрипотентный эмбриональный эпителий подвергается ЭМП, чтобы сформировать первичную мезодерму (Acloque H. et al., 2009) (рис. 1.6, см. цв. вклейку).

Появление ТДПЕ, или долек молочной железы, является новым качественным этапом ее развития. При этом происходит формирование железистых долек разной степени развития. Незрелые дольки построены из немногочисленных мелких протоков, расположенных на достаточно большом расстоянии друг от друга, в хорошо выраженной отечно-разрыхленной, богатой сосудами и клетками внутريدольковой строме. Более зрелые дольки, имеющие большие размеры, состоят из мелких, густо ветвящихся, тесно прилегающих друг к другу мелких протоков (около 60–80) с полушаровидными концевыми отделами — ацинусами (иногда их называют альвеолами). Протоки, входящие в состав зрелых долек, разделены узкими прослойками соединительнотканной стромы.

У девочек 15–16 лет дольки имеют преимущественно слабый тип развития железистого компонента, а в 40% случаев они вовсе не обнаруживаются. Согласно исследованиям П.А. Чумаченко и соавт. (1987), среднее количество долек существенно не меняется до 21 года, а в 22–25 лет увеличивается в 1,5 раза по сравнению с 15–16 годами. С помощью анализа морфометрических показателей молочных желез (массы, площади фронтального сечения, содержания фиброзной ткани, количества железистых протоков, количества, плотности, величины и особенностей строения долек) П.А. Чумаченко и соавт. выделили несколько периодов в развитии органа в препубертатном и пубертатном периодах (Чумаченко П.А. и др., 1987):

- до 11 лет — период относительного покоя;
- с 11 до 14 лет — начало усиленного роста массы молочных желез и железистого дерева без образования долек;

- с 14 до 16 лет — время одновременного, пропорционального развития железистого дерева, увеличения массы железы и формирования долек, являющихся новыми качественными структурами органа.

Сходные данные о последовательности развития основных тканевых компонентов молочных желез получены Ю.А. Гуркиным, который отмечает периоды ускоренного формирования молочных желез (Гуркин Ю.А., 2000):

- первый — в 12 ± 2 года;
- второй — в 15 ± 2 года;
- третий — в 22 ± 2 года.

Железистый компонент молочной железы начинает интенсивно формироваться с 15-летнего возраста, достигая максимального развития к 22–25 годам.

В период формирования долек молочной железы дифференцируются два типа соединительной ткани:

- первый представлен богатой сосудами и клеточными элементами внутридольковой тканью, окружающей железистые образования в виде футляра и находящейся с ними в тесной функциональной связи;
- второй представлен междольковой, более плотной тканью, выполняющей опорную функцию; в состав стромы входят жировые клетки и их предшественники (адипоциты и преадипоциты), фибробласты, кровеносные сосуды, иммунокомпетентные клетки и межклеточное вещество.

Нужно отметить тот факт, что, по данным экспериментальных исследований, эстрогены, синтез которых усиливается в пубертатном периоде в яичниках, оказывают влияние и на жировые клетки молочных желез, увеличивая их количество и степень дифференцировки. Предполагается, что жировые клетки играют важную роль в маммогенезе, в частности в формировании микрососудистого русла, являясь источником факторов роста (в том числе сосудисто-эндотелиального) (Howard B.A., Gusterson B.A., 2000).

В исследованиях П.А. Чумаченко и соавт. выявлены некоторые закономерности в росте и развитии железистого дерева молочной железы (Чумаченко П.А. и др., 1987). Так, если до 15 лет общее

увеличение количества железистых протоков происходит за счет формирования новых их групп, в период от 15 до 18 лет — за счет сбалансированного увеличения количества долек и групп протоков, то в возрасте от 19 до 25 лет — в основном за счет формирования новых долек. При этом последнее связано, вероятно, с превращением групп протоков в дольки. Именно поэтому, по данным этих авторов, если в начальный период полового созревания большое количество групп протоков можно расценивать в качестве прогрессивных признаков развития железистого дерева, то с момента начала формирования тубулярных долек это является признаком отставания в развитии органа. При этом возрастание величины групп протоков и долек может свидетельствовать о прогрессирующем процессе превращения групп протоков в дольки и развитии железистого дерева.

Молочная железа девушек и молодых нерожавших женщин построена, как правило, полиморфно, и в ней обнаруживаются наряду с дольками так называемые промежуточные, незрелые структуры (неразвитые протоки, группы протоков). При этом нарастание отличаются от зрелых структур не только морфологически, но и функционально: в них не наблюдается циклических изменений в строении в течение менструального цикла или эти изменения незначительны (Морозова М.Г., 1958).

По окончании периода роста организма строение молочной железы зависит от степени функциональной нагрузки органа. Так, в нефункционирующих железах взрослых женщин обнаруживают большое количество незрелых элементов ткани и незрелых долек, а у рожавших женщин общее количество протоков, долек и их плотность в 2–6 раз выше таковых у нерожавших.

Многими авторами признано, что в любом возрасте степень развития молочных желез подвержена значительным индивидуальным колебаниям, в том числе различается строение молочной железы в ее различных отделах. Так, например, по данным П.А. Чумаченко и соавт., в возрастном промежутке от 12 до 14 лет отмечают преобладающее развитие периферических отделов молочных желез по сравнению с центральными их отделами, а также наружных квадратов по сравнению с внутренними (Чумаченко П.А. и др., 1987).

Это обусловлено усиленным образованием новых долек на периферии органа. Так, преимущественное развитие периферических отделов молочных желез отмечают в 62%, центральных — в 30%, наружного верхнего квадранта — в 28%, наружного нижнего квадранта — в 22%, внутреннего нижнего квадранта — в 25% случаев. В 15–25 лет преобладающий рост железистого дерева в наружном верхнем квадранте выявлен в 43%, в наружном нижнем — в 21%, внутреннем верхнем — в 22%, внутреннем нижнем — в 14% случаев. Более интенсивное формирование железистого дерева в периферических отделах молочных желез наблюдается в 86%, центральных — в 14% случаев. В то же время отмечают достоверную разницу в показателях развития железистого дерева между наружным верхним квадрантом и внутренним нижним квадрантом, показатели которого почти в 3 раза меньше. По мнению авторов, отмеченная неравномерность в развитии различных отделов женских молочных желез связана, вероятно, с индивидуальными особенностями нервно-сосудистой трофики различных отделов органа и неодинаковой чувствительностью их к гормональному регулируемому воздействию (Чумаченко П.А. и др., 1987).

Трансформация молочных желез во время беременности. Основным периодом, в течение которого происходит дифференцировка тканей молочной железы и ее полноценное созревание, являются беременность и лактация. В это время структурно-функциональная организация молочной железы претерпевает значительные изменения. Во время беременности под воздействием пролактина, соматотропного гормона, инсулина, эстрогенов, прогестерона, глюкокортикоидов происходят разрастание млечных протоков, пролиферация эпителия, образование новых долек путем почкования, формирование на концах мелких протоков альвеол (дольково-альвеолярное развитие); также наблюдают истончение рыхлой внутридольковой соединительной ткани, увеличение в ней числа лимфоцитов, макрофагов, плазмочитов. Возможно, происходят изменения в количестве и функциональной активности жировых клеток молочных желез (Hovey R.C., Aimo L., 2010).

Митотическая активность эпителия молочных желез наиболее выражена в I триместре беременности, во второй ее половине

интенсивность пролиферации снижается и начинают преобладать процессы морфофункциональной дифференцировки, связанные с секреторной активностью ткани. В альвеолярные лактирующие дольки первоначально превращаются зрелые, затем — незрелые дольки, а изменения в незрелых элементах наступают позднее. По мнению М.Г. Морозовой, в связи с имеющим место различием в степени реактивных изменений при беременности дифференцированно развитых структурных элементов молочной железы, для ее полного развития важное значение имеет возраст, при котором наступила первая беременность (Морозова М.Г., 1958). Наиболее полно ткань молочной железы развивается при беременности, наступившей в возрасте окончания формирования молочной железы. Молочная железа первобеременных характеризуется большим разнообразием строения по сравнению с железой многорожавших женщин. По данным М.Г. Морозовой, однократная или даже двукратная беременность, роды и кормление не всегда приводят к полному развитию структур железы (Морозова М.Г., 1958). Только 3 родов и кормлений и более приводят к достаточно полному развитию ткани железы — она состоит преимущественно из зрелых долек.

Трансформационные изменения молочных желез после беременности ассоциированы с активацией ряда генов, вовлеченных в процесс апоптоза (кластерин — репрессируемый тестостероном маркер простаты-2 (*TRPM2*), интерлейкин-1 превращающий фермент (ICE); гены семейства *Bcl-2* (*bcl-XL*, *bcl-XS*), *p53*, *p21*, *c-myc*), а также факторов с опухоль-супрессивной активностью (ингибины А, В) (Howard B.A., Lu P., 2014). Молекулярно-биологические исследования свидетельствуют об активации системы репарации дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в молочных железах, индуцированной беременностью (Wiseman B.S. et al., 2002).

Лактация и постлактационные изменения. Важную роль во время лактации играют миоэпителиальные клетки молочных желез. Сокращение данных клеток, как и других гладкомышечных клеток, реализуется через участие миозина коротких цепей и происходит под воздействием гипоталамического окситоцина (Moumen M.P. et al., 2011).

В течение лактации пролиферативная активность клеток молочной железы невелика.

Во время лактации клетки млечного эпителия с помощью фермента липопротеинлипазы индуцируют процессы липолиза в адипоцитах молочных желез. При этом высвобождающиеся жирные кислоты могут быть утилизированы лактирующим эпителием молочных желез.

Процесс обратного развития органа после лактации происходит с неодинаковой интенсивностью. Остается значительное количество долек, не подвергшихся инволюции. Вследствие этого молочная железа первородящих характеризуется большим разнообразием строения по сравнению с железой повторнородящих женщин. Степень такого полиморфизма, вероятно, определяется полноценностью развития железы до беременности и лактации.

Ремоделирование ткани молочной железы после лактации является важным этапом ее нормального развития и сопровождается активацией апоптоза эпителиальных клеток и характеризуется экспрессией факторов, приводящих к запрограммированной клеточной гибели. До 90% эпителия молочных желез в результате данного процесса подвергается апоптозу (Lund L.R. et al., 2000). Например, проапоптотический фактор — протеин Fas присутствует в ткани железы в течение всего периода развития, за исключением беременности и лактации. Прекращение кормления приводит к усилению экспрессии гена *Fas* и его лиганда, что сопровождается увеличением количества эпителиальных клеток, гибнущих в форме апоптоза (Fata J.E. et al., 2001).

По мнению ряда авторов, элиминируются прежде всего трансформированные клетки, что, вероятно, имеет протективную роль в отношении возможного развития опухолей в будущем (Lee H.J., Ormandy C.J., 2012).

Экспериментальные работы, посвященные постлактационным изменениям в молочных железах, позволили выделить три стадии процесса изменений после лактации (Lefèvre C.M. et al., 2010; Watson C.J., 2006; Ramsay D.T. et al., 2006):

- первая — обратимая; характеризуется лактостазом и начальными процессами апоптоза млечного эпителия; важную роль

на этой стадии играет экспрессия гена — супрессора опухолевого роста *p53*; стадия обратима; в течение 48 ч кормление может восстановить начавшиеся изменения;

- вторая характеризуется массовым апоптозом млечного эпителия, который теряет связь с базальной мембраной; имеют место нарушения базальной мембраны в связи с активацией протеиназ; клетки эпителия теряют функциональные сигналы из внеклеточного матрикса (ВКМ); наступают необратимые изменения;
- третья характеризуется ремоделированием стромы молочных желез, в том числе с активным участием преадипоцитов и адипоцитов.

Инволютивная трансформация молочных желез. С 40-летнего возраста в молочной железе наблюдают увеличение относительного содержания жировой ткани, уменьшение степени развития железистой паренхимы, числа долек. М.Г. Морозова отмечает, что в железах многорожавших женщин атрофия всех составляющих ее структур происходит равномерно и полно, тогда как в железах нерожавших и малорожавших женщин процессы атрофии развиваются своеобразно и элементы низкой степени развития сохраняются в течение достаточно длительного времени (Морозова М.Г., 1958). В период с 50 до 60 лет по сравнению с предшествующим возрастом происходят процессы фиброзирования внутридольковой стромы, которая представлена мощными пучками коллагеновых волокон, перигландулярная строма при этом практически не определяется в связи с ее редукцией. Наиболее типичной структурой молочной железы после 60 лет являются отдельные островки фиброзной ткани с редкими дольками, расположенные в жировой ткани. Так, например, в возрасте от 18 лет до 21 года доля фиброзной ткани к общему объему железы составляет $68 \pm 2,2\%$. С 25 лет относительный объем фиброзной ткани уменьшается за счет редукции перигландулярной стромы. В возрасте 60–70 лет, несмотря на усиление процесса фиброзирования внутридольковой стромы, доля фиброзной ткани к общему объему железы составляет только $24,2 \pm 1,6\%$, а большая часть органа представлена жировой тканью.

Считается, что, в отличие от модельных животных (грызунов), строма женской молочной железы более богата фиброзной тканью, а не жировой. Данных о распределении и количестве жировой ткани в молочных железах немного. Анализ данных мастэктомий показывает, что содержание жировой ткани находится в достаточно широких пределах (от 7 до 56% объема). По данным ультразвуковых исследований (УЗИ) у лактирующих женщин выявлено, что жировые включения в подкожной зоне, паренхиме молочной железы и ретромаммарной зоне занимают 24,7 и 7% объема соответствующей области.

Гуморальные, ауто- и паракринные механизмы маммогенеза. Вклад различных гуморальных и локальных факторов в регуляцию процессов развития молочных желез до конца не выяснен. Этому вопросу посвящено много интересных экспериментальных работ. Вероятно, что многие регуляторные механизмы органогенеза, и в частности маммогенеза, являются универсальными.

Уже в антенатальном периоде формирующиеся ткани молочной железы обнаруживают чувствительность к стероидным гормонам и находятся под влиянием факторов, исходящих из окружающей мезенхимы. Показано, что уже в ранний период развития мезенхимальные клетки содержат рецепторы к эстрогенам, андрогенам, паратиреоидному гормону. Предполагается, что андрогены, в частности тестостерон, принимают участие в половой дифференцировке молочной железы. Так, в эксперименте было доказано, что гонадэктомия у плодов мужского пола приводит к развитию молочных желез по женскому типу, а у плодов женского пола не нарушает нормального хода развития органа. Введение высоких доз эстрогенов плодам женского пола приводит к разнообразным нарушениям формирования органа: полному или частичному недоразвитию, формированию нескольких молочных линий, избыточному количеству мезенхимы вокруг первичных млечных протоков. Введение соматотропного гормона увеличивает размер молочных желез у плодов как женского, так и мужского пола.

Считается, что элонгация и арборизация млечных протоков в пубертатном периоде определяются прежде всего овариальными эстрогенами. По данным J.W. Keeling и соавт., α -эстрогеновые

рецепторы (α -ЭР) в эпителии молочной железы плодов выявляются с 30-й недели, прогестероновые рецепторы (ПР) — приблизительно с 33-й недели беременности (Keeling J.W. et al., 2000). В исследованиях J.M. Schmidt и соавт. выявлена зависимость между содержанием эстрадиола в периферической крови новорожденных девочек и диаметром молочной железы (Schmidt I.M. et al., 2002).

Результаты недавних исследований позволили установить ведущую роль α -ЭР в эстрогензависимом росте и развитии молочной железы (Förster C. et al., 2002).

Значение β -ЭР в маммогенезе остается предметом дискуссий. С. Förster и соавт. считают, что α -ЭР необходимы для дифференцировки железистой ткани при беременности и лактации: отсутствие рецепторов данного типа приводило к снижению количества альвеол, гипоплазии секреторного эпителия, изменению структуры базальной мембраны и неполноценному развитию системы протоков (Förster C. et al., 2002).

Влияние половых стероидных гормонов может осуществляться или модулироваться посредством местных (ауто-, паракринных) механизмов. И в последние годы появились сведения о влиянии различных факторов роста на формирование ткани молочной железы в ходе антенатального и постнатального онтогенеза. При этом основными «участниками» паракринного взаимодействия являются клетки стромы (фибробласты, жировые клетки, иммунокомпетентные клетки — макрофаги, лаброциты), протоковый эпителий, миоэпителиальные клетки и ВКМ.

Был установлен факт экспрессии ростовых факторов в эпителии [эпидермального (EGF), трансформирующего фактора роста альфа (TGF α), фактора роста фибробластов 1 (FGF-1)] и в строме железы [фактора роста фибробластов 2 (FGF-2), инсулиноподобных факторов роста (IGF), трансформирующего фактора роста бета (TGF β) и фактора роста гепатоцитов (HGF)] (Chapman R.S. et al., 2000).

Считается, что митогенное влияние эстрогенов на ткань молочной железы опосредовано продукцией и действием EGF, или амфирегулина, и TGF α , которые стимулируют рост и деление эпителиальных клеток молочной железы. EGF взаимодействует

с соответствующими рецепторами, находящимися в строме молочной железы. Эстрогены стимулируют выделение EGF (Schedin P., Hovey R.C., 2010).

Другим фактором, участвующим в сложных мезенхимально-эпителиальных взаимоотношениях и формировании протоковой системы в ходе маммогенеза, является мезенхимальный белок эпиморфин (Hannezo E., Simons B.D., 2018). Эпиморфин индуцирует экспрессию матриксной металлопротеиназы (ММР) — ММР-3, которая является фактором, обеспечивающим образование вторичных ветвей протоков, инвазию клеток в ВКМ (Sympson C.J. et al., 1994; Wiseman B.S., Werb Z., 2003; Chen C.S. et al., 2009; Radisky D.C. et al., 2009).

Как сказано выше, большую роль в ремоделировании ВКМ, элонгации и ветвлении протоков играют ММР (ММР-2, -3, -14) (Bhardwaj P., 2019). Расширение протоков в развивающейся железе происходит в конечных отделах, инвазивных структурах, которые экспрессируют высокие уровни EMT-ассоциированных факторов транскрипции, включая SNAIL и TWIST (Kouros-Mehr H., Werb Z., 2006), а также ММР-2.

Протоковым эпителием вырабатывается также гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор 1 (ГМ-КСФ-1), рецепторы к которому находятся на макрофагах. Предполагается, что ГМ-КСФ-1 принимает участие в рекрутировании макрофагов в строму, окружающую терминальные почки (ТП). В данном процессе может принимать участие также хемокин С10, выделяющийся эозинофилами, количество которых увеличивается в строме, окружающей ТП молочной железы (Hannezo E., Simons B.D., 2018).

Важное значение в формировании молочной железы в антенатальном периоде играет гипофизарный соматотропный гормон. Данный гормон, в частности, способствует экспрессии α -ЭР и инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) в строме молочной железы. IGF-1, в свою очередь, стимулирует пролиферацию клеток ТП и арборизацию протоков молочной железы (Charman R.S. et al., 2000).

Усиление экспрессии TGF α определено при беременности и лактации. Иммуногистохимическими методами установлено, что

для EGF и TGF α характерна определенная клеточная топика. Так, если TGF α локализуется в основном в полипотентных (стволовых) клетках концевых почек, то EGF — в эпителиальных клетках протоков, что позволяет предположить их различную роль в процессе развития молочной железы (Bhardwaj P. et al., 2019).

Прогестероновые рецепторы ответственны за боковое ветвление млечных протоков и развитие альвеол во время беременности. При этом важную роль играют сигнальные пути Wnt-4 и NF- κ B (RANK) (Humphreys R.C., Hennighausen L., 1999).

В развивающейся молочной железе мышей выявлены также все три изоформы TGF β . Считается, что TGF β 1 ингибирует пролиферацию эпителия, таким образом обеспечивая должный интервал между протоками. Обнаружено, что данный фактор накапливается в строме железы, которая окружает неразвивающиеся протоки. При беременности и лактации его продукция снижается. В регуляцию процессов роста и развития молочной железы также включено семейство FGF (Nguyen A.V., Pollard J.W., 2000; Chapman R.S. et al., 1999).

Типы долек молочной железы. В связи с имеющейся общностью организации паренхимы молочных желез человека и грызунов на клеточном уровне результаты ряда экспериментальных исследований на грызунах, которые можно назвать уникальными, стали источником важной информации о маммогенезе, механизмах формирования в нем патологических изменений. В частности, при изучении закономерностей маммогенеза было показано, что в течение 2-й недели постнатального развития первичные млечные протоки разделяются на несколько новых, которые, в свою очередь, заканчиваются особыми структурами, имеющими булавовидную форму, — *терминальными почками* (terminal end buds) (Russo J. et al., 2004).

В области ТП молочной железы базальная мембрана, отделяющая эпителий от подлежащей мезенхимы, тоньше, чем в других областях железистого дерева, и состоит преимущественно из ламинина, коллагена IV типа и гиалуроновой кислоты. При этом базальная мембрана других частей протоковой системы построена в основном из ламинина-1 и ламинина-5, формирующих более сетчатую структуру, коллагена IV типа и гепарансульфатов.