

Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов

В. Н. Серов

Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В. И. Кулакова, г. Москва

Полиэтиологичность рака как бы исключает возможность существования общих условий для каждой его формы. Однако анализ гормонального канцерогенеза позволил В. М. Дильману (1983) выделить три общих условия, способствующих развитию рака: это увеличение числа делящихся клеток, снижение антираковой иммунной активности, уменьшение активности репарации ДНК. Под влиянием эстрогенов, особенно в условиях дефицита прогестагенов (прогестерона), число делящихся клеток и возможность их перерождения возрастают. Абсолютная или относительная гиперэстрогения способствует пролиферации клеток. Особая роль в нарушении обмена эстрогенов отводится эстрогенам, синтезированным в жировой ткани. Дело не столько в ожирении, сколько в измененном метаболизме. Можно с уверенностью говорить о том, что метаболические нарушения — тот эпигенетический фон, на котором все чаще появляются гиперпластические и предраковые изменения.

Метаболический синдром ведет к иммунодепрессии. Последняя является вторым, наряду с гиперэстрогенией, фактором, вызывающим канкрофилию. Понятие канкрофилии определяет предрасположенность к развитию злокачественного заболевания.

Ключевые слова: гиперэстрогения, метаболические нарушения, гиперпластические и предраковые изменения, эпигенетический фон, канкрофилия.

Hormonal and Metabolic Changes in Proliferative Processes and Precancerous Lesions of the Female Reproductive Organs

V. N. Serov

Academician V. I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow

The multifactorial nature of cancer would appear to exclude any common preconditions for all forms of the disease. In a 1983 analysis of hormonal carcinogenesis, however, V. M. Dilman distinguished three common features promoting the development of cancer: an increase in the number of proliferating cells, reduced anticancer immune activity, and a decline in DNA repair activity. Estrogens, especially under progestin (progesterone)-limiting conditions, increase the number of proliferating cells and the probability of their transformation. An absolute or relative excess of estrogen contributes to cell proliferation. Estrogens synthesized in fat cells are thought to play a particularly important role in estrogen metabolism disturbances. The disturbed metabolism is more important than obesity per se. It is certain that metabolic impairment acts as the epigenetic setting in which hyperplastic and precancerous lesions occur with increasing frequency.

Metabolic syndrome contributes to immunosuppression, which is the second most important causal factor, after hyperestrogenism, in cancrophilia. Cancrophilia refers to a susceptibility to carcinogenesis.

Keywords: hyperestrogenism, metabolic disturbances, hyperplastic and precancerous lesions, epigenetic background, cancrophilia.

Проблема предупреждения, распознавания и лечения злокачественных опухолей является одной из наиболее важных в медицине. Современный уровень знаний дает возможность не только рано ставить диагноз злокачественного заболевания, но и проводить профилактику. Профилактика проводится путем улучшения общегигиенических условий внешней среды. Последние годы показали нарастающие трудности в сохранении и улучшении среды обитания. Заметный рост влияния промышленной деятельности на климат, запасы воды, загрязнение почвы и естественных водоемов свидетельствуют о необходимости интенсификации усилий по сохранению экологии и ее улучшению.

Индивидуальная профилактика основана на выявлении состояний, предшествующих развитию злокачественных заболеваний. Профилактические мероприятия во многом определяются учением о предраке.

В соответствии с концепцией предрака Л. М. Шабад утверждал: «Каждый рак имеет свой предрак» [1]. Однако каждый рак имеет свою уникальную причину, и предрак эндометрия отличается от предрака шейки матки или молочных желез.

Кроме того, представление о полиэтиологичности рака, основанное на разграничении вирусного, гормонального,

химического, физического канцерогенеза, как бы исключает возможность существования общих условий для каждой формы рака.

Однако анализ гормонального канцерогенеза позволил В. М. Дильману (1983) выделить три общих условия, способствующих развитию рака [2]. Одно из них — это увеличение числа делящихся клеток, второе — снижение антираковой иммунной активности, третье — уменьшение активности репарации ДНК.

Рост числа делящихся клеток способствует появлению аномалий развития, накоплению дефектов ДНК и раковых изменений.

Концепция противоопухолевого иммунитета наиболее четко сформулирована в представлении об иммунологическом надзоре, который направлен на удаление измененных, прежде всего опухолевых, клеток [3].

Под влиянием эстрогенов, особенно в условиях дефицита прогестагенов (прогестерона), число делящихся клеток и возможность их перерождения возрастают.

Дисфункциональные состояния в системе репродукции проявляются дефицитом прогестерона вследствие нарушения овуляции или недостаточности 2-й фазы менструального цикла. Рост числа больных миомой матки и эндометриозом

половых органов, раком тела и шейки матки, раком молочной железы может быть связан с дисфункциональными состояниями репродуктивной системы.

Если ранее в течение репродуктивного периода у женщин было 60–70 менструаций, то в настоящее время — 300–400. В связи с высокой эндокринной активностью в системе репродукции возникает большая вероятность аномального развития пула пролиферирующих клеток.

Происходит постепенное, но значительное увеличение функциональной активности гипоталамо-гипофизарной системы со снижением чувствительности к влиянию периферических гормонов, прежде всего эстрогенов. Следовательно, функция гипоталамуса повышается, и возрастает количество стимулирующих веществ — либеринов гипоталамического и гипофизарного происхождения. Саморазвитие генеративной функции во многом детерминировано тем, что стимулирующие факторы преобладают над ингибирующими. Обеспечение генеративной функции контролируется не только состоянием гипофизарно-яичниковой системы, но и дополнительными стимулирующими влияниями со стороны надпочечников, лимбических образований. В то же время ингибирующие факторы преимущественно представлены гормонами эпифиза. Создается состояние некоторой физиологической «асимметрии» в системе регуляции репродуктивного комплекса, обуславливающее персистирующую стимуляцию и обеспечивающее саморазвитие генеративной функции.

В гипоталамусе 7 либеринов и только 3 статина. С возрастом гипоталамическая активность возрастает, и в итоге функция яичников «выключается». В то же время повышенное количество эстрогенов индуцирует пролиферативные процессы в тех органах, где расположены эстрогенные рецепторы, преимущественно в эндометрии, молочной железе, миометрии, яичниках. Вначале функциональные изменения компенсируются и могут ликвидироваться, в дальнейшем способны переходить в патологию.

Преобладание стимулирующих факторов можно определить как асимметрию в системе репродукции [4]. Регуляция менструальной функции находится под возрастающим стимулирующим влиянием. Однако естественным тормозящим фактором является беременность. Сама беременность и лактация обеспечивают естественный «отдых» в системе репродукции. Повторение беременности и лактации 3–4 раза дает период в 10–12 лет «торможения» репродукции. Вследствие этого уменьшается активность гипоталамо-гипофизарной системы и периферических эндокринных желез.

Отсутствие беременности определяет продолжающуюся овуляцию, менструацию, возрастающую стимуляцию репродуктивной системы. В современных условиях у женщины чаще бывает 1–2 беременности и несколько аборт. Малое число родов, повторные аборты, производственные вредности создают эколого-репродуктивный дисбаланс [4], неблагоприятно воздействующий на репродуктивную функцию.

Изучая отрицательное влияние повторных аборт и патологических родов, мы показали развитие у некоторых женщин метаболического синдрома с типичными клиническими проявлениями — ожирением, дислипидемией, артериальной гипертензией и инсулинорезистентностью [5–7]. Он вызывает недостаточность 2-й фазы менструального цикла, дефицит прогестерона с относительной или абсолютной гиперэстрогенией. Возникает гиперплазия эндометрия и миометрия. Изменяются яичники, чаще по типу поликистозных или преимущественно гипертекоза. Поликистозные

яичники развиваются через 4–5 лет после стресса или на фоне хронического стресса.

Подобный механизм образования поликистозных яичников был нами подтвержден в эксперименте [4]. У подопытных крыс на фоне круглосуточного освещения, периодического бездвижения или помещения в ванночку с водой всегда нарушался овариальный цикл, и развивались поликистозные яичники. В 70–80-е годы прошлого века и в настоящее время поликистозные яичники рассматривают как фактор риска предрака. Это справедливо лишь частично, т. к. сами поликистозные яичники вторичны по отношению к метаболическому синдрому. Последний, неуклонно развиваясь, вызывает гипертоническую болезнь, ожирение, сахарный диабет, атеросклероз, дислипидемию, поликистозные яичники и ряд других заболеваний.

Распространенное мнение о роли поликистозных яичников в развитии ожирения, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе гипертонической болезни, ошибочно. Поликистозные яичники возникают в результате метаболического синдрома.

Можно с уверенностью говорить о том, что метаболические нарушения являются тем эпигенетическим фоном, на котором все чаще появляются гиперпластические и предраковые изменения. Сама по себе жировая ткань вырабатывает эстрогены. Дело не столько в ожирении, сколько в измененном метаболизме.

Абсолютная или относительная гиперэстрогения способствует пролиферации клеток. Метаболический синдром ведет к иммунодепрессии. Повышение функции надпочечников, инсулинорезистентность, гиперлипидемия ведут к иммунодепрессии. Последняя является вторым, наряду с гиперэстрогенией, фактором, вызывающим канкрофилию [8].

Понятие канкрофилии определяет предрасположенность к развитию злокачественного заболевания. Факторы генетической предрасположенности особенно активно проявляются при наличии канкрофилии. Понятие предрака чаще рассматривается при морфологическом изменении тканей — гиперплазии эндометрия, дисплазии плоского эпителия шейки матки, атипии эпителия протоков молочных желез.

Особая роль в нарушении обмена эстрогенов отводится эстрогенам, синтезированным в жировой ткани. В жировой ткани синтезируются андрогены, эстрадиол, дегидроэпиандростерон, тестостерон; с помощью ароматазы, дегидрогеназы, 5 α -редуктазы все преобразуется в эстрогены и эстрогеноподобные феностероиды.

В печени с помощью фермента цитохрома P450 эстрогены преобразуются в несколько метаболитов. Метаболит 2-гидроксиэстрон (2-OHEI) действует на клетки-мишени физиологически. Метаболит 16 α -гидроксиэстрон (16 α -OHEI) связывают с повышенной пролиферацией клеток и возникновением гиперплазии доброкачественных опухолей. Метаболит 4-гидроксиэстрон (4-OHEI) ответственен за развитие злокачественных заболеваний.

В норме уровень 2-OHEI превышает таковой 16 α -OHEI в 2–6 раз; преобладание 16-го метаболита над вторым создает повышенный риск развития злокачественных заболеваний.

Во многих странах с 2001 г. с целью выделения групп риска и оценки эффективности эстрогенового баланса определяется отношение 2-OHEI/16 α -OHEI. Соотношение метаболитов эстрогенов является надежным диагностическим критерием при определении риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей [9].

Клинические изменения также позволяют выявить факторы риска злокачественных заболеваний. Всеми признано, что возраст, несомненно, играет существенную роль в развитии предраковых состояний. После 50 лет в результате возрастных изменений иммунной системы снижается антираковый контроль, сохраняются и могут пролиферировать аномальные клетки.

В настоящее время известна роль метаболических изменений (ожирения, гипертензии, инсулинорезистентности), создающих клинику предраковых состояний, особенно для гормонально-зависимых злокачественных заболеваний — рака эндометрия, молочной железы, толстой кишки.

Гиперплазия эндометрия и рак матки чаще (до 70%) имеют метаболический фон — нарушения овуляции и менструации, изменения в яичниках по типу склерокистозных.

Наблюдая большую группу больных с простой и сложной гиперплазией эндометрия, раком матки, мы регулярно отмечали у них метаболический синдром. Пациентки с атипией эндометрия и раком без метаболического фона представляют собой особую группу. Согласно мнению Я. В. Бохмана [8], рак эндометрия имеет две клинические формы — с ожирением, артериальной гипертензией, диабетом и без выраженных метаболических изменений. Вторая форма рака как бы проходит без гормональной зависимости. Правда, обращают особое внимание на склерокистозные яичники как источник прямой или относительной гиперэстрогемии.

В наших работах показано, что поликистозные яичники возникают вторично, вследствие метаболических изменений [5, 7]. По сути, поликистозные яичники являются одним из проявлений метаболического (нейроэндокринного) синдрома. Однако следует иметь в виду динамику формирования поликистозных яичников. Метаболический синдром имеет тенденцию к развитию, не сразу возникают и изменения в яичниках. По нашим данным, после осложненной беременности и родов поликистозные яичники развиваются в течение 5–7 лет.

Менструальная функция претерпевает закономерные изменения — недостаточность 2-й фазы менструального цикла сопровождается относительной гиперэстрогемией, т. е. нейтрализующее действие прогестерона снижается. У некоторых больных возникают маточные кровотечения на фоне опсоменореи. Нередко изменения менструального цикла совпадают с менопаузой, и клиника рассматривается как проявления климактерического синдрома.

Нельзя забывать, что в переходном периоде простая гиперплазия эндометрия является физиологическим состоянием и проходит самостоятельно. У женщин с метаболическим синдромом чаще развивается сложная и атипическая гиперплазия эндометрия, в половине случаев переходящая в рак эндометрия. Согласно нашим данным, у женщин с метаболическим синдромом на фоне аменореи может развиваться рак эндометрия [10].

В последние годы активно изучаются особенности клеточных сигналов, обусловленных эстрогенами на уровне генетики, фармакологии, биохимии. Еще В. М. Дильман [2, 11] отмечал необычное действие эстрогенов, несмотря на их низкое содержание в крови. Он выделял группу «неклассических» эстрогенов, не определяющихся обычными методами лабораторной диагностики, но проявляющих выраженную пролиферативную активность.

Повышение уровня 16α -ОНЕI увеличивает риск развития опухолей в эстроген-зависимых тканях, при росте уровня 2 -ОНЕI отмечается тенденция к гибели опухолевых клеток и уменьшению их дальнейшего образования.

Клиницисты обращают внимание на то, что эстроген-зависимые опухоли у женщин возникают в пери- и постменопаузальном периоде, когда функция яичников снижена и синтез эстрогенов в яичниках незначителен. Оказалось, что резко увеличивается синтез эстрогенов жировой тканью, кроме того, увеличивается продукция 16α -ОНЕI и понижается уровень 2 -ОНЕI. Тем самым нарушается взаимоотношение метаболитов с преобладанием 16α -ОНЕI. Предполагают ведущую роль производного эстрадиола 16α -ОНЕI в запуске механизмов развития опухолевых процессов в гормон-чувствительных тканях. Зависимость риска развития опухоли молочной железы от метаболитов эстрогена установлена на большом числе пациенток. Соотношение метаболитов $2/16$ служит хорошим прогностическим маркером на этапе лечения рака молочных желез [2, 12].

В работах по лечению и профилактике раковых заболеваний показано положительное терапевтическое действие индол-3-карбинола, являющегося растительным препаратом, полученным из крестоцветных, особенно брокколи [13, 14].

Как известно, рак шейки матки возникает вследствие инфицирования ВПЧ, и гормональная составляющая кажется неоднозначной. Однако было отмечено, что тканевые изменения в цервикальном канале, вызванные ВПЧ, локализованы главным образом в эстроген-чувствительных зонах. В зоне, где наблюдается активная экспрессия белков ВПЧ, зафиксирован высокий уровень синтеза 16α -ОНЕI, сравнимый с таковым в раковых клетках молочной железы. В норме эпителиальные клетки шейки матки не способны обеспечивать превращение эстрадиола в 16α -ОНЕI.

Активная репродукция ВПЧ индуцирует образование агрессивного метаболита в инфицированных клетках. Добавление в культуральную среду кератиноцитов экзогенного 16α -ОНЕI превращает клетки в типично раковые. Ключевая роль 16α -ОНЕI в раковом перерождении клеток, инфицированных ВПЧ, заключается в приобретении ими способности превращать эстрадиол преимущественно в 16α -ОНЕI, который является прямым активатором экспрессии гена *E7*, ответственного за опухолевую трансформацию клеток [12]. Следовательно, вирусная теория рака шейки матки не противоречит гормонально-зависимому происхождению заболевания.

На основании известных фактов можно предложить ряд профилактических мер в отношении гормонально-зависимых злокачественных заболеваний женских половых органов.

Следует признать важный биологический смысл беременности и грудного вскармливания как факторов, ингибирующих репродуктивную функцию, сохраняющих равновесие в регуляции менструальной функции.

Трех- или четырехкратная беременность в сочетании с грудным вскармливанием создают «покой» в репродуктивной системе и на 7–8 лет выключают менструацию.

Однако в современных условиях эколого-репродуктивного диссонанса женщины чаще всего вынуждены ограничиться одной-двумя беременностями. Кроме того, регуляция рождаемости нередко осуществляется с помощью абортов. Последние выступают как общий стрессорный фактор и как направленный на репродуктивную систему стрессорный удар.

Как показали наши исследования [6, 10], после осложненных родов и абортов у некоторых женщин формируется метаболический синдром и в последующем — стойкое нарушение менструальной и репродуктивной функции с образованием поликистоза яичников. Ожирение, возникающее при этом, согласно последним данным [15], значительно

изменяет гормональный баланс. Развивается дефицит прогестерона, и увеличивается выработка эстрогенов жировой тканью, причем последняя продуцирует метаболит эстрадиола 16 α -ОНЕ1, тем самым нарушается соотношение 2/16 метаболитов в сторону активной пролиферации тканей, имеющих рецепторы к эстрогенам.

В эксперименте мы показали [7], что стресс нарушает овариальную функцию у животных и ведет к развитию поликистоза яичников. В то же время гормональные контрацептивы после стресса обладают защитным действием и уменьшают метаболические последствия стресса.

После аборта целесообразно в течение 4–6 месяцев изменять гормональную контрацепцию в качестве реабилитационной меры.

После абортов, осложненной беременности и родов может развиваться метаболический синдром. Необходимо не допускать увеличения массы тела, даже прибавка веса на 4–5 кг свидетельствует о нарушении метаболизма [11] и возможных осложнениях со стороны эндокринной, иммунной и сердечно-сосудистой систем.

Неизбежно возникающее возрастное ожирение является причиной метаболических изменений, инсулинорезистентности, сердечно-сосудистой патологии.

Таким образом, как показали клинические и экспериментальные данные, особое значение в развитии гормонально-зависимых заболеваний имеет не только количество эстрогенов при недостаточном уровне прогестерона, но и нарушение баланса метаболитов эстрогенов.

По-видимому, существенную роль в появлении пролиферации играет системная воспалительная реакция. При дефиците антиоксидантов и длительном оксидативном стрессе изменяется иммунная защита. Подобный эффект характерен для метаболического синдрома вследствие свойственного ему гиперкортицизма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабад Л. М. О совещании экспертов ВОЗ по морфологическому определению предрака. *Вопр. онкологии*. 1973; 19(4): 117–8. [Shabad L. M. O soveshchaniy ekspertov VOZ po morfologicheskomu opredeleniyu predraka. *Vopr. onkologii*. 1973; 19(4): 117–8. (in Russian)]
2. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина; 1983. 408 с. [Dilman V. M. Endokrinologicheskaya onkologiya. L.: Meditsina; 1983. 408 s. (in Russian)]
3. Бернет М. Клеточная иммунология. М.: Мир; 1971. 542 с. [Bernet M. Kletchnaya immunologiya. M.: Mir; 1971. 542 s. (in Russian)]
4. Серов В. Н., Кожин А. А. Клинико-физиологические основы гинекологической эндокринологии. Ростов-на-Дону; 1998: 18–20. [Sеров V. N., Kozhin A. A. Kliniko-fiziologicheskie osnovy ginekologicheskoi endokrinologii. Rostov-na-Donu; 1998: 18–20. (in Russian)]
5. Серов В. Н. Постеродовые нейроэндокринные заболевания. М.: Медицина; 1984. 144 с. [Sеров V. N. Poslerodovye neuroendokrinnye zabolvaniya. M.: Meditsina; 1984. 144 s. (in Russian)]
6. Серов В. Н. Метаболический синдром: гинекологические проблемы. *Акушерство и гинекология*. 2006; приложение: 9–12. [Sеров V. N. Metabolicheskii sindrom: ginekologicheskie problemy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2006; prilozhenie: 9–12. (in Russian)]
7. Серов В. Н. Нейрообменно-эндокринный синдром (гипоталамический синдром, метаболический синдром). В кн.: Серов В. Н., Кира Е. Ф., ред. *Гинекология. Руководство для врачей*. М.: Литерра; 2008: 143–53. [Sеров V. N. Neuroobmenno-endokrinniy sindrom (gipotalamicheskii sindrom, metabolicheskii sindrom). V kn.: Serov V. N., Kira E. F., red. *Ginekologiya. Rukovodstvo dlya vrachei*. M.: Literra; 2008: 143–53. (in Russian)]
8. Бокман Я. В. Рак тела матки. Кушнев: Штимица, 1972. 220 с. [Bokhman Ya. V. Rak tela matki. Kishinev: Shtimitsa, 1972. 220 s. (in Russian)]

Библиографическая ссылка:

Серов В. Н. Гормонально-метаболические изменения при пролиферативных процессах и предраке женских половых органов // Доктор.Ру. 2018. № 2 (146). С. 11–14.

Citation format for this article:

Serov V. N. Hormonal and Metabolic Changes in Proliferative Processes and Precancerous Lesions of the Female Reproductive Organs. *Doctor.Ru*. 2018; 2(146): 11–14.

Если одновременно с нарушением соотношения 2/16 метаболитов эстрадиола имеет место снижение иммунной защиты за счет метаболического синдрома, выработки онкобелков Е6, Е7, появляется вероятность развития ракового заболевания.

Крайне важными в практическом отношении являются исследования, показавшие возможность снижать активность 16 α -ОНЕ1 и выравнять соотношение метаболитов эстрогенов с помощью лекарственных средств, содержащих изофлавоны сои, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат, нарингин и флаволигнаны.

Для профилактики злокачественных новообразований необходима государственная программа.

По данным ВОЗ, современные знания позволяют предупредить до трети злокачественных заболеваний.

Нужно расширить определение носителей наследственной предрасположенности, имеющих гены *BRCA1/2*. Следует учитывать, что риск рака придатков матки (маточных труб и яичников) у носителей этих генов возрастает до 40–60%, риск рака молочной железы — на 40–70%.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При индивидуальной профилактике злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов необходимо принимать во внимание неблагоприятный фон в виде метаболического синдрома, ановуляции и гиперэстрогении и возрастного ожирения. Целесообразны диета с ограничением жиров, отказ от курения, умеренная физическая нагрузка. Оправданы также вакцинация от ВПЧ, применение лекарственной биологически активных добавок, содержащих изофлавоны сои, индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат.

Необходимо проводить скрининг на рак шейки матки, рак молочной железы и расширить лабораторные возможности для определения содержания метаболитов эстрогенов.

9. Киселев В. И., Ляшенко А. А. Индол — регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы. *Молекулярная медицина*. 2005; 2: 20–6. [Kiselev V. I., Lyashenko A. A. Indol — regulator proliferativnykh protsessov v organakh reproductivnoi sistemy. *Molekulyarnaya meditsina*. 2005; 2: 20–6. (in Russian)]
10. Савельева Г. М., Серов В. Н. Предрак эндометрия. М.: Медицина; 1980. 186 с. [Savel'eva G. M., Serov V. N. Predrak endometriya. M.: Meditsina; 1980. 186 s. (in Russian)]
11. Дильман В. М. Старение, климакс и рак. Л.: Медицина; 1968. 378 с. [Dilman V. M. Starenie, klimaks i rak. L.: Meditsina; 1968. 378 s. (in Russian)]
12. Киселев В. И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. М.: Димитрейд График Групп; 2004. 179 с. [Kiselev V. I. Virusy papillomy cheloveka v razvitiy raka sheiki matki. M.: Dimitreid Grafik Grupp; 2004. 179 s. (in Russian)]
13. Brignall M. Prevention and treatment of cancer with indole-3-carbinol. *Altern. Med. Rev.* 2001; 6(6): 580–9.
14. Chatterji U., Riby J. E., Taniguchi T., Bjeldanes E. L., Bjeldanes L. F., Firestone G. L. Firestone Indole-3-carbinol stimulates transcription of the interferon gamma receptor I gene and augments interferon responsiveness in huma brest cancer cells. *Carcinogenesis*. 2004; 25(7): 1119–28.
15. Терещенко И. В. Гормональная активность жировой ткани и перспективы лечения ожирения. В кн: *Труды Российского национального конгресса «Человек и лекарство», лекции для практикующих врачей*. М.; 2014: 332–44. [Tereshchenko I. V. Gormonal'naya aktivnost' zhirovoy tkani i perspektivy lecheniya ozhireniya. V kn: *Trudy Rossiiskogo natsional'nogo kongressa "Chelovek i lekarstvo", lektzii dlya praktikuyushchikh vrachei*. M.; 2014: 332–44. (in Russian)]