



Канд. мед. наук
А.Б. Бизунков

А.Б. Бизунков, канд. мед. наук
кафедра отоларингологии
Витебский государственный медицинский университет
(Республика Беларусь)

Химиопрофилактика рака: гормоны и антигормоны

Окончание. Начало в № 3 (100) 2017

Чего ждать от прогестерона

Впервые прогестерон был выделен из экстракта желтого тела в 1929 г., в 1934 г. — определена его структура, а в 1935 г. в медицинской литературе появился сам термин. На прогестерон как возможный индуктор (инициирует) и/или промоутер (способствует) канцерогенеза положили глаз сразу, как поняли, что на антиэстрогеновую терапию отвечают не все пациенты с раком молочной железы (РМЖ), и этот ответ чаще является временным. Во-первых, рецептор прогестерона ведет себя очень специфично. Говорят, что он находится в очень неустойчивом конформационном равновесии. Поэтому и прогестерон, и все то, что способно с ним связаться, в разных условиях может вызывать разные эффекты вплоть до противоположных [57]. Во-вторых, прогестерон интересен не столько своим прямым действием, сколько суммарным эффектом всех своих метаболитов [69].

К середине 1950-х годов в различных тканях и моче было установлено около сотни различных метаболитов прогестерона, и оказалось, что почти все они обладают гормональной активностью. К большинству из них уже найдены рецепторы, которые, как правило, располагаются на внутренней поверхности клеточной мембраны. Суммарный эффект их действия, в частности, на системы, контролирующие деление клеток, практически непредсказуем, так как разные метаболиты оказывают противоположное действие. Установлено, что прогестерон метаболизируется не только в печени, но и в сердце, слюнных железах, коже, клетках крови. Соответственно, действие его гормонально активных метаболитов должно проявляться далеко за пределами

женской половой сферы. Еще более интересна и непонятна роль прогестерона в мужском организме. Как известно, он производится и у мужчин, только в небольшом количестве.

В начале 80-х годов прошлого столетия был синтезирован первый антипрогестаген — мифепристон, который до сих пор используется для проведения медикаментозных аборт и лечения ряда гинекологических заболеваний.

Надо сказать, что прошедшие годы существенно не прояснили роль прогестерона в канцерогенезе, хотя есть понимание того, что она весьма существенна, особенно в превращении карциномы *in situ* в инвазивный рак. Все чаще исследователи напоминают, что маммографическая плотность (основной фактор риска РМЖ) коррелирует в первую очередь с приемом синтетических прогестинов, которые гораздо активней, чем натуральный прогестерон, влияют на клеточную пролиферацию. В экспериментах на животных прогестины используются для интенсификации роста опухолей, вызванных химическими канцерогенами.

Установлено, что рост риска рака от применения прогестерона и его производных обусловлен усилением экспрессии недавно открытого белка RANKL.

Соответственно, ингибирование этого белка должно способствовать снижению риска, как минимум, РМЖ. В 2010 г. FDA одобрило первый ингибитор этого белка — денозумаб, представляющий собой моноклональные антитела к указанному протеину. Разработан

американской компанией AMGen, используется в лечении остеопороза, костных метастазов, множественной миеломы. Несмотря на высказывания о перспективности использования препарата для профилактики РМЖ [54], сведений о его клинических испытаниях для этой цели пока нет.

В наиболее распространенных схемах гормональной терапии неоплазий прогестерон практически не используется. Как не используются для этой цели и блокаторы его рецепторов, отличающиеся высокой токсичностью при длительном применении.

Поэтому перспективы воздействия на сигнальные пути прогестерона с целью химиопрофилактики рака чего бы то ни было в настоящее время пока отчетливо не просматриваются. Хотя и звучат предложения о необходимости защитить организм женщины с высоким риском РМЖ от высокого уровня прогестерона в лютеиновую фазу цикла [6].

Легко ли жить без андрогенов

В женском организме андрогены вырабатываются яичниками и надпочечниками в большем количестве, чем у мужчин. Причем в яичниках и надпочечниках производится примерно половина женского тестостерона, вторая половина производится в периферических тканях, например жировой, из андрогенов-предшественников. Сигнальные пути, начинающиеся от эстрогеновых и андрогеновых рецепторов, очень похожи. Хотя и должны эти гормон-рецепторные комплексы цепляться за разные участки ДНК, в реальной жизни они часто путаются. А если говорить об их негеномных эффектах, которые обусловлены взаимодействием с мембранными рецепторами, то они вообще практически одинаковы. Только около 10% эпителиальных клеток молочной железы экспрессируют рецепторы к эстрогенам, в то время как клеток, чувствительных к андрогенам, в два раза больше.

Андрогены, в частности тестостерон, играют в развитии РМЖ не последнюю роль. Причем самостоятельную, а не только как предшественник эстрадиола. Рецепторы к андрогенам имеет 90% атипичных клеток в первичных очагах РМЖ и 25% – в метастатических. Существует немалое количество исследований, которые показывают, что активация андрогеновых рецепторов приводит к угнетению роста РМЖ. Во всяком случае, исследований, которые подтверждают обратное, значительно меньше. Эти разночтения пытаются объяснить разными условиями, в которых проводились эксперименты. А это означает, что андрогены в разные периоды развития клетки могут оказывать на нее разное действие.

Как бы там ни было, неоспоримым является факт, что злоупотребление тестостероном на почве увлечения бодибилдингом ведет у женщин к атрофии молочной железы и, соответственно, является хорошим способом снижения риска канцерогенеза путем ограничения клеточной пролиферации.

Рецепторы к андрогенам, как известно, являются хорошо отработанной мишенью в лечении рака предстательной железы (РПЖ) у мужчин. У женщин антиандрогены используются в основном в лечении

ряда гормональных расстройств. В 2011 г. сообщили об использовании антиандрогенов в терапии рака яичников [48]. Андрогеновые рецепторы рассматриваются в качестве мишени и с целью их активации при лечении эстроген-положительного РМЖ, и с целью их подавления при лечении трижды негативного РМЖ, но экспрессирующего рецепторы к андрогенам. Лечение РМЖ андрогенами медицина уже опробовала в 70-х годах прошлого столетия, и эта идея была оставлена, во-первых, из-за серьезных побочных эффектов; во-вторых, из-за того, что появился тамоксифен, который в сравнении с андрогенами выглядел как настоящий прорыв. Но после того как была установлена стимулирующая роль андрогенов в развитии трижды негативного РМЖ, антиандрогены опять оказались в центре внимания.

В 2013 г. для лечения этой формы РМЖ опробован бикалутамид, применяемый при лечении РПЖ. Результаты расценены как перспективные, хотя некоторый положительный эффект наблюдался только у 5 из 26 пациенток. При таких результатах вряд ли применение антиандрогенов дойдет до той стадии, когда их можно будет предложить для профилактики РМЖ. В настоящее время для лечения трижды негативного РМЖ исследуется еще один антиандроген – энзалутамид – американско-японская разработка, получившая разрешение на использование в лечении метастатического или рецидивирующего РПЖ совсем недавно – в конце 2012 г.

Также исследуются для этой цели и представители нового поколения антиандрогенов: ингибиторы CYP17 (абиратерона ацетат и ортеронел). Этот фермент производит предшественников тестостерона прямо из прегненолона (первый метаболит всем известного холестерина в цепочке стероидогенеза). Ответить на вопрос, наступит ли время, когда антиандрогены будут использоваться для профилактики наиболее тяжелых форм РМЖ, думается, сейчас никто не возьмется. Сначала препаратам этой группы надо «научиться» реально предупреждать РПЖ у мужчин, но и с этим сегодня существуют немалые проблемы.

Считается, что зависимость развития РПЖ от уровня мужских половых гормонов была установлена в 1941 г. Чарльзом Хаггинсом, который через четверть века был награжден за это открытие Нобелевской премией. Но есть сведения, что кастрация по поводу РПЖ производилась еще в конце XIX ст., правда, существенного эффекта отмечено не было. Единственным неоспоримым фактом было то, что у мужчин, кастрированных в раннем возрасте, РПЖ не развивается. Этот же эффект наблюдается и при врожденных дефектах фермента 5 α -редуктазы. Данный фермент превращает тестостерон в еще более агрессивный мужской гормон – 5 α -дигидротестостерон. Превращению подвергается всего лишь 5% имеющегося тестостерона, однако исследователи говорят, что 5% – это немало. Фермент находится в тканях репродуктивного тракта, коже и ЦНС как у мужчин, так и у женщин. Именно он является основной мишенью для лекарственных средств, предназначенных для профилактики РПЖ у здоровых мужчин.

Вообще считается, что только 10% РПЖ является наследственно обусловленным, остальное теоретически можно предотвратить, если, конечно, знать как.

Было предпринято два весомых клинических испытания по предупреждению РПЖ. Первое известно как Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT), начавшееся в 1993 г. и длившееся в течение 10 лет [60]. В обследовании включались мужчины старше 55 лет с уровнем простат-специфического антигена не более 3 нг/мл. В качестве тестируемого препарата использовался ингибитор фермента 5 α -редуктазы финастерид, назначаемый по 5 мг в сутки в течение 7 лет.

Финастерид — препарат, используемый для лечения аденомы предстательной железы и, по некоторым данным, для лечения облысения. В обследовании участвовали почти 19 000 мужчин, и те, кто выдержал это испытание до конца, получили среднегрупповой результат снижения частоты РПЖ всего на 26%. В сравнении с результатами применения тамоксифена для профилактики РМЖ эти результаты выглядят гораздо скромнее.

И еще одно обстоятельство не добавило энтузиазма: оказалось, что наиболее агрессивный РПЖ (7–10 баллов по шкале Глисона) встречается среди тех, кто принимал финастерид достоверно чаще, чем в группе плацебо. Ряд исследователей пытались объяснить эту неувязку разными обстоятельствами, иные вообще этот неприятный эффект отрицали. Но в целом разрешения на применение финастерида для профилактики РПЖ у здоровых лиц контролирующиеся органы так и не дали.

Со временем разобрались, что финастерид ингибирует преимущественно 2-й тип редуктазы, а клетки РПЖ преимущественно экспрессируют ее 1-й тип. Было решено проверить второй ингибитор — дутастерид, который способен ингибировать именно 1-й тип редуктазы, как раз тот, который надо, да еще в 60 раз сильнее, чем финастерид. В 2003 г. компанией GlaxoSmithKline было инициировано испытание, которое получило аббревиатуру REDUCE. Около 8 000 мужчин в возрасте 50–75 лет с уровнем ПСА 2,5–10 нг/мл, объемом предстательной железы не более 80 мл, подвергнутые предварительной биопсии простаты, в которой не должно быть обнаружено атипичных клеток, были включены в исследование [1]. Они получали по 0,5 мг дутастерида в сутки в течение 4 лет. На выходе (результаты доложены на апрельском заседании Американской урологической ассоциации в апреле 2009 г.) — всего лишь 23% снижения риска РПЖ, практически то же, что было получено по результатам PCPT. Более того, по-прежнему профилактический эффект распространялся только на опухоли с рейтингом до 6 по классификации Глисона.

Гормончувствительность опухолей нерепродуктивных органов

Сегодня ни для кого не секрет, что действие половых стероидов не ограничивается репродуктивной системой. С точки зрения индукции канцерогенеза они играют чуть ли не основную роль практически везде. Например, легкие можно вполне считать эстрогенчувствительным органом, поскольку эстрогеновые рецепторы контролируют и эмбриональное развитие легочной ткани, и гомеостаз зрелого органа у представителей обоих полов. Особенно это касается состояния сурфактанта [56]. Преимущественно за все эти процессы ответственны рецепторы к эстрогенам типа β . Например, у генетически модифицированных мышей, лишенных этого вида рецепторов, отмечаются выраженные

дисгенезии легочной ткани, но с другой стороны — у них практически невозможно вызвать опухоли легкого путем применения большинства известных канцерогенов.

Вопрос, как влияют эстрогены на развитие рака легкого, сложен, а потому и не совсем ясен. Эстрогеновых рецепторов типа β сейчас известно целых 5 модификаций. И разные модификации показывают разные, часто противоположные, эффекты. Например, чем больше в цитоплазме раковой клетки рецепторов β 1-го типа, тем меньше шансов выжить пациенту с немелкоклеточным раком легкого. Но зато чем больше этот же рецептор экспрессируется в ядре, тем в плане прогноза лучше. До сих пор исследователи спорят о том, у представителей какого пола эти корреляции являются наиболее выраженными. Боюсь, что возможность разобраться в физиологии и патофизиологии этих взаимодействий появится еще нескоро, если появится вообще. Поэтому найти какие-то концы в этом процессе и предсказать, каким все-таки будет конечный эффект, практически невозможно. Остается надеяться на другой путь: производить пробные медикаментозные воздействия и наблюдать за возникающими результатами.

Так можно ли, влияя на гормональный статус, добиться снижения риска развития рака нерепродуктивных органов, например, того же легкого или, скажем, гортани? Например, если сравнить течение рака легкого у женщин детородного возраста и у женщин в состоянии постменопаузы, то обнаружатся достоверные различия. У первых встречаются менее дифференцированные опухоли, сопровождающиеся худшим прогнозом для выживания, чем у вторых [42]. Конечно же, в первую очередь это объясняют разным содержанием эстрогенов. Кстати, у мужчин зависимости между возрастом, в котором поставлен диагноз рака легкого, и продолжительностью жизни нет, если верить результатам исследований Wakelee H. et al. (2007) [67].

Второе наблюдение, которое нельзя обойти, обсуждая эту тему, — заместительная гормональная терапия (ЗГТ). В вопросе, как она влияет на течение рака легкого, отмечается поразительное единодушие различных авторов в отличие от ситуации с РМЖ. Большинство исследователей отмечают, что влияет она плохо, особенно когда речь идет о женщинах-курящих табака [21].

Огромное по количеству участниц (в возрасте 50–79 лет) исследование Women's Health Initiative, проведенное в США, показало, что продолжительность жизни тех, кому был поставлен диагноз рака легкого, была значительно меньше в том случае, если пациентка принимала ЗГТ (как эстрогены в виде монопрепарата, так и эстрогены в комбинации с прогестинами). Была обнаружена и тенденция к учащению случаев диагностики рака легкого у этой категории участниц [8].

Как всегда в медицине, есть и противоположное мнение, но, тем не менее, исследователи предупреждают о возможности увеличения риска развития рака легкого у потребителей эстрогенов в виде ЗГТ. Этот тезис подтверждается наблюдениями за пациентками с РМЖ, получавшими антиэстрогеновую терапию. Bouchardy C. и соавт. (2011), наблюдая 6 500 таких женщин, показали, что смертность от рака легкого у этой категории пациенток значительно ниже, чем

у тех, кто подобную терапию не получал, при прочих равных подходах к лечению РМЖ [5]. Аналогичные результаты показал и канадский проект Manitoba Cancer Registry [33].

Опираясь на эти и другие результаты клинических наблюдений, а также огромное количество данных, полученных как в культурах клеток, так и у экспериментальных животных, исследователи сегодня сходятся во мнении, что эстрогены действуют как индукторы канцерогенеза в легких, влияют на агрессивность опухоли и уменьшают продолжительность жизни.

Ароматаза, которая обеспечивает организм женщины эстрогенами для репродуктивных нужд, работает и в эпителиальных клетках легкого [37]. Доказана способность клеток рака легкого производить эстрогены для собственных потребностей. Более того, способность производить эстрогены приобретают и макрофаги, а также другие иммунные клетки, инфильтрирующие зону роста опухоли [68]. Будучи мобильными, они высвобождают эстрогены в близлежащих к опухолевой зоне здоровых клетках, способствуя тем самым появлению других очагов роста.

Ингибиторы ароматазы способны тормозить рост рака легкого и в экспериментах, и в клинике. А содержание самой ароматазы предложено считать маркером выживаемости пациента: чем меньше ароматазы в клетках рака легкого, тем больше шансов выжить за счет того, что меньше синтезируется эстрогенов опухолевой тканью.

В условиях постменопаузы, например, местная продукция эстрогенов может определять их уровень в кровотоке. Несмотря на некоторые неясности, в литературе высказывается мнение, что ингибиторы ароматазы можно было бы рассматривать как средство предупреждения рака легкого у женщин в состоянии постменопаузы, особенно в том случае, если они уже используются для профилактики РМЖ [56]. Равно как и для женщин-курильщиц, поскольку они практически полностью устраняют эффекты табачных канцерогенов на легочную ткань [58].

Также экспрессия эстрогенов обнаруживается в опухолях головы и шеи (ОГШ), и доказано, что стимуляция эстрогенами интенсифицирует их рост. Причем, если в клетках рака легкого преобладают β -рецепторы к эстрогенам, то в ОГШ присутствуют и α -, и β -варианты [34]. Наблюдается та же зависимость: чем больше эстрогеновых рецепторов — тем хуже прогноз, поэтому изучается вопрос использования антиэстрогенов в лечении ОГШ [18, 55].

На уровне гипотезы бытует мнение, что эстрогены защищают ЖКТ от канцерогенеза, а андрогены, наоборот, его стимулируют [59]. Убедительных доказательств этого нет. Хотя, например, как свидетельствует американский канцер-регистр SEER, соотношение мужчин и женщин при раке ЖКТ в возрасте 50 лет составляет 11:1, а в возрасте 75–79 лет — 4:1 [38]. Объясняют это тем, что мужчины перестают доминировать, когда женщины теряют свое основное защитное средство — эстрогены.

Есть как минимум один рак – колоректальный, при котором доказан положительный эффект эстрогенов [2].

Причем их положительное действие реализуется через β -рецепторы. Эпидемиологические наблюдения также показали, что если женщина принимает ЗГТ, то риск колоректального рака у себя она тем самым существенно уменьшает. Объясняют это тем, что эпителиальные клетки толстого кишечника обладают свойством превращать наиболее агрессивный в канцерогенном плане β -эстрадиол в менее агрессивный эстрон, поскольку обладают определенной изоформой фермента 17β -гидроксистероид дегидрогеназы.

Назначение андрогенов приводит к инициации или усилению роста колоректального рака. Установлена даже такая подробность: если андрогены связываются с ядерными рецепторами в кишечном эпителии, то они стимулируют канцерогенез, а если с мембранными — то, наоборот, его тормозят [24].

Мембранный рецептор к андрогенам еще не идентифицирован (по состоянию на май 2015 г.), но уже сейчас вызывает огромный интерес у ведущих фармацевтических компаний.

Были попытки изучать влияние андрогенов на развитие рака желудка, но пока серьезных результатов нет. Более интенсивная дискуссия идет о роли андрогенов в развитии рака пищевода. Есть предложение применять антиандрогены для предупреждения малигнизации пищевода Барретта [17]. На огромном клиническом материале (более 340 000 мужчин с диагнозом РПЖ) доказано, что применение антиандрогенов приводит к достоверному снижению риска развития рака пищевода [10]. На пути использования антиандрогенов для этой цели есть пока два существенных препятствия: во-первых, нет ясности в том, присутствуют ли рецепторы к андрогенам в слизистой оболочке пищевода и в его опухолях; во-вторых, с ролью андрогенов в генезе рака пищевода не вяжется то обстоятельство, что важным фактором риска развития рака считается ожирение по мужскому типу, которое резко снижает содержание тестостерона в крови.

Несмотря на общепринятое представление о том, что гортань является вторичным половым органом, испытывающим влияние андрогенов, есть много работ, которые утверждают, что рецепторов к половым стероидам в здоровой гортани нет. Изменения мужского голоса, связанные с изменением половой функции в юности, обуславливаются, как полагают авторы, не гормонами, а ростовыми факторами [43]. Гормональная зависимость рака гортани до сих пор остается под вопросом. С одной стороны, подавляющее большинство пациентов — мужчины, что как бы указывает на роль гормонального статуса в генезе заболевания. Но с другой стороны, рак гортани возникает преимущественно тогда, когда содержание андрогенов значительно уменьшается, а не тогда, когда они находятся в возрастном максимуме. К тому же недавно исследователи из Вроцлавского университета (Польша) показали, что у пациентов с раком гортани уровень андрогенов в крови всегда ниже, чем у здоровых мужчин того же возраста [28].

Впервые чувствительность рака гортани к эстрогенам установили китайские исследователи в 1992 г. [32]. В 2008 г. Bianchini С. и соавт. (2008) из университета Феррары (Италия) подтвердили китайские данные, что рецепторы к эстрогенам встречаются в клетках рака гортани примерно в 50% случаев, рецептор прогестерона — примерно в 70%, а рецепторов к андрогенам нет совсем. Чем меньше дифференцировка опухоли, тем меньше в ней и эстрогеновых, и прогестероновых рецепторов. Кроме того, их наличие всегда сочетается с отсутствием метастазов на шее, то есть чувствительность к женским половым стероидам — положительный прогностический признак [4]. Так это или не так на самом деле, пока сказать трудно, потому что уж очень мало исследований, посвященных этой теме. Но то, что гормонально-чувствительные опухоли находятся не только в органах репродуктивного тракта, этот факт доказывает вполне.

Трансгендеры: смена пола как профилактика рака?

Одним из первых исследований в мире по распространенности РМЖ у людей, подвергнутых смене пола, была работа Gooren L. и соавт. (2013) из Амстердамского университета (Нидерланды), опубликованная в *The Journal of Sexual Medicine* в декабре 2013 г. [22]. Авторы наблюдали 2 307 мужчин, превратившихся в женщин, получавших необходимый комплекс женских половых стероидов, и 795 женщин, превратившихся в мужчин, получавших андрогены. Период наблюдения: с 1975 по 2011 г. Вопреки ожиданиям, проведенные трансгендерные манипуляции и существенная гормональная поддержка так и не привели к росту заболеваемости РМЖ.

Джордж Браун из университета штата Теннесси (США) в мартовском номере журнала *LGBT Health* за 2015 г., обследовав 5 135 трансгендеров, описал 10 случаев РМЖ: в 7 наблюдениях женщины превратились в мужчин, а в 2 — мужчины сменили пол на женский [7]. В одном случае смены пола не было, просто мужчина вообразил себя женщиной и получил РМЖ. Автор отмечает, что в трех последних наблюдениях заболевание носило исключительно фатальный характер без каких-либо перспектив на успех лечения. А 7 случаев РМЖ у женщин, сменивших женский пол на мужской, характеризовались вполне обычным течением.

Редактор *LGBT Health* Уильям Бин, комментировавший этот материал, конечно же, связал тяжелое течение РМЖ при смене мужского пола на женский с применением эстрогенов в виде ЗГТ, однако мужчин, получающих женские половые гормоны, в мире значительно больше, и далеко не у всех отмечается связанная с этим индукция РМЖ или других злокачественных новообразований. Заметим кстати, что в США, как полагают эксперты, каждая восьмая женщина имеет РМЖ, то есть примерно 12%. Исходя из подобной статистики, среди пяти с лишним тысяч транссексуалов, находящихся на поддерживающей гормональной терапии, эпизодов РМЖ должно было бы быть значительно больше, но обнаружено только 10. Какова истинная распространенность РМЖ и других опухолей у этой категории пациенток/пациентов, — вопрос, требующий дополнительных исследований. Тогда же можно будет узнать, насколько полезной процедурой с точки зрения профилактики рака является операция смены пола.

Полезен ли искусственный гипотиреоз

Механизм действия тиреоидных гормонов (ТГ) обусловлен их способностью модифицировать экспрессию генов через классическую схему взаимодействия с ядерными рецепторами, которые следует рассматривать в качестве лигандзависимых транскрипционных факторов. Если это так, а сомнений в этом сегодня нет, то роль ТГ в канцерогенезе должна быть значительно большей, чем та, которую им сегодня отводят.

Эпидемиологические исследования, проведенные в разных странах, показали, что существует устойчивая связь между содержанием ТГ и риском канцерогенеза в различных органах. Так, Ness R. и соавт. (2000) по результатам обследования 767 женщин с раком яичников выявили, что при наличии в анамнезе данных о повышении содержания ТГ в крови риск рака яичников почти в два раза больше, чем в ситуациях, когда таких данных нет [45]. Основная и контрольная группы в данном исследовании были сопоставимы по таким показателям, как возраст, расовая принадлежность, акушерский анамнез, способы контрацепции, хирургические вмешательства на репродуктивном тракте, семейный анамнез в отношении рака яичников.

Ко А. и соавт. (2007) показали, что данные о гипертиреозидизме в анамнезе обеспечивают в два раза больший риск развития рака поджелудочной железы [30]. Исследуемая и контрольная группы были сопоставимы по таким показателям, как расовая принадлежность, уровень образования, индекс массы тела, курение, семейная история в отношении сахарного диабета. К сожалению, в обеих приведенных работах обследование щитовидной железы с применением объективных методов не проводилось.

Lehrer S. и соавт. (2002) установили, что как при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так и при РПЖ уровень Т3 всегда достоверно выше, чем у здоровых мужчин, при одинаковом состоянии щитовидной железы в обеих группах [31]. Более того, оказалось, что чем больше Т3, тем больше стадия РПЖ по Глиссону и больше риск рецидива заболевания после проведенного лечения. Это при том, что уровень Т3 не выходит за пределы средненормативных значений. Mondul A. и соавт. (2012) показали, что у гипотиреоидных мужчин риск РПЖ значительно меньше, чем у эутиреоидных [41].

Cristofanili M. с соавт. (2005) обнаружили только 74 гипотиреоидных женщины среди 884 пациенток с РМЖ [11]. Оказалось, что у подобных женщин в сравнении с эутиреоидными достоверно больше возраст, в котором диагностирован рак, опухоль была выявлена на более ранней стадии, достоверно большее количество пациенток имели новообразование меньше 2 см в диаметре ($p < 0,002$). Не было отмечено разницы по частоте метастазирования в регионарные лимфатические узлы. Авторы полагают, что прогрессирование РМЖ у гипотиреоидных женщин происходит значительно медленнее, чем у эутиреоидных.

Tosovic A. и соавт. (2010) по результатам 19-летних наблюдений за 2 696 женщинами подтвердили связь между риском РМЖ и уровнем Т3 [61]. Эта связь существует у женщин, находящихся в периоде пери- и постменопаузы и не касается пациенток репродуктивного возраста. Если диапазон значений нормы Т3 разделить на 4 части по мере его повышения и принять за единицу

риск РМЖ в самой левой четверти ряда (первом квартиле) при самых низких значениях Т3, то в соседнем квартиле величина риска возрастает до 3,26, в третьем квартиле — до 5,53, а при наиболее высоких значениях Т3 — до 6,87.

Если подытожить выводы многих достаточно масштабных эпидемиологических исследований, то можно заключить, что чем больше в крови ТГ, тем больше риск канцерогенеза в самых разных органах.

Почему-то к числу этих органов не относится печень и гепатоцеллюлярная карцинома. Женщины, имеющие в анамнезе данные о гипофункции щитовидной железы, демонстрируют почти в 3 раза больший риск заболевания по сравнению с пациентками без таких данных при сопоставимости групп по возрасту, расовой принадлежности, семейной истории в отношении сахарного диабета и рака, курению, употреблению алкоголя, носительству вирусов гепатита В и С [25]. У мужчин данная зависимость не определяется, что вносит еще большую неясность в этот вопрос. Получается, что как минимум для одной формы рака гипотиреоидный статус все-таки является фактором риска.

Одно время полагали, что гепатоцеллюлярная карцинома содержит большое количество мутантных рецепторов тиреоидных гормонов, и якобы именно это обстоятельство приводит к обратному, а то и вообще непредсказуемому результату их действия. Однако сейчас, после того как рецепторы-мутанты обнаружались и в почечно-клеточном раке, подобное объяснение выглядит не очень убедительно, так как в почке наблюдается обычная зависимость: чем больше тиреоидных гормонов, тем активней рост новообразования.

Естественно, такие наблюдения подтолкнули к выводу: почему бы не создать искусственный контролируемый гипотиреоз сначала с целью усиления терапевтического эффекта противораковых лекарств, а затем с целью химиопрофилактики рака у здоровых лиц из группы риска? Создание гипотиреоидного состояния уже практикуется при лечении ряда опухолей. Например, Hershberg A. с соавт. (2003) показали, что таким способом можно увеличить почти в 3 раза продолжительность жизни пациентов с астроцитомой с 3-й и 4-й степенью злокачественности, перенесших комбинированное лечение [27]. Гипотиреоидное состояние вызывали при помощи пропильтиоурацила.

Та же команда исследователей в январском номере *Oncologist* за 2015 г. сообщила о необходимости включения контролируемого гипотиреоза в перечень мероприятий паллиативной помощи пациентам с распространенными формами рака яичников, легких, поджелудочной, слюнной и молочной желез [26]. Nelson M. с соавт. (2006) наблюдали достоверное уменьшение частоты рецидивов и увеличение продолжительности жизни у тех пациентов с ОГС, у которых после лучевой терапии развился гипотиреоз [44]. Как известно, вначале метод используется при лечении распространенных и метастатических форм рака, затем — ранних, а после этого начинает обсуждаться вопрос о перспективах его применения с целью химиопрофилактики новообразований. Сумеет ли методика искусственного гипотиреоза пройти весь этот путь, покажут дальнейшие исследования.

Что делать?

Каждый человек во второй половине своей жизни имеет как минимум одну, а чаще и не одну карциному *in situ*. Далеко не всякая подобная карцинома превращается в инвазивную форму рака с соответствующими клиническими проявлениями и итоговым исходом. Существуют определенные факторы, которые контролируют этот процесс, и на них можно влиять. Это дает основания сделать вывод, что мероприятия по предупреждению рака все-таки возможны. Несомненно, самый мощный инструмент для влияния на канцерогенез — суперсемейство ядерных рецепторов, основными лигандами которых являются стероидные и тиреоидные гормоны, а также их многочисленные синтетические миметики и блокаторы.

В настоящее время в разной степени гормонально-чувствительными можно считать до 40% опухолей [3]. И если раньше наиболее перспективными гормонами с целью влияния на канцерогенез были в основном половые стероиды, сейчас все большее внимание уделяется инсулину, адипокинам (лептин, адипонектин) и ТГ. Отдельные авторы считают гиперинсулинемию наиболее реально предотвращаемым фактором риска рака, на что, по их мнению, и должны быть направлены сейчас основные усилия по его химиопрофилактике [36].

В числе средств профилактики рака, влияющих на гормональные рецепторы, пока официально числятся только антиэстрогены. Попытки внести в этот список антиандрогены пока заканчиваются безрезультатно. Вносить же в список препараты с антипрогестероновой активностью даже никто и не пытался, несмотря на то что роль прогестерона в канцерогенезе не дает покоя уже второму поколению исследователей. Рискну высказать предположение, что больших перспектив в плане профилактики рака ни у самих гормонов, ни у лекарств, блокирующих гормональные рецепторы, нет. Потому что подобная технология представляет собой уж слишком грубый инструмент вмешательства в тонкие процессы, контролируемые размножением клеток.

Например, Clarke R. и соавт. еще в 1997 г. обнаружили, что в здоровой молочной железе в ответ на стимуляцию женскими половыми стероидами происходит размножение исключительно тех эпителиальных клеток, которые к этим стероидам совершенно нечувствительны [9]. Они приобретают чувствительность уже после того, как станут атипичными. Исследователи, увлеченные выпуском на рынок новых антигормонов с менее выраженными побочными эффектами, уже об этом подзабыли. Оказалось, что гормонально чувствительные клетки являются лишь приемниками информации, распространяя ее на своих соседей через систему паракринных медиаторов (амфигулины, WNT4, Cyclin D1, ID4, RANKL). Именно они контролируют процесс клеточной пролиферации в значительно большей степени, чем сами гормоны. И, соответственно, их избирательная супрессия обещает значительно больший успех на ниве предупреждения рака.

Например, Meier-Abt F. и соавт. (2014) установили, что всем известный эффект снижения риска РМЖ у женщин, имевших полноценную беременность в более раннем возрасте, связан с угнетением активности WNT4-пути. А это, в свою очередь, приводит

к благоприятному соотношению субпопуляций стволовых эпителиальных клеток в молочной железе [40]. Амфигулин считается значительно более эффективной мишенью, чем рецептор к эпидермальному фактору роста, который сегодня является местом приложения большой группы противораковых препаратов (эрлотиниб, gefitinib и т. д.). Но пока в клинической практике препараты, воздействующие на амфигулин, не применяются.

Пока желающих заниматься лекарственной профилактикой рака путем влияния на свой гормональный фон немного, так как если на одну чашу весов положить побочные эффекты длительной терапии, а на другую – вероятность предотвращения рака в будущем, то неизвестно, какая чаша перевесит, в первую очередь, потому, что нет достоверных и убедительных критериев риска. Очевидно, эти критерии связаны с генетикой, но приходится признать, что в настоящее время это направление находится в зачаточном состоянии. Например, необходимо знать не только общий риск РМЖ, но и определить предрасположенность к его конкретному виду, которых известно уже почти два десятка. Зачем использовать антиэстрогены для профилактики, если новообразование не будет гормональночувствительным? На сегодняшний день определить риск конкретной молекулярно-генетической формы рака невозможно. Но по мере совершенствования методик прогнозирования риска сторонников активной медикаментозной профилактики рака будет все больше. Пока же наибольшей популярностью пользуется превентивное удаление органов (например, молочной железы), основанное на недостаточно убедительном, по мнению ряда авторов, определении мутаций в генах группы BRCA.

Список литературы

1. Andriole G., Bostwick D., Brawley O. et al. REDUCE Study Group. Effect of dutasteride on the risk of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 1192–1202.
2. Barzi A., Lenz A., Labonte M., Lenz H. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19 (21). – P. 5842–5848.
3. Belfiore A., Perks C. Grand challenges in cancer endocrinology: endocrine related cancers, an expanding concept // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2013. – Vol. 4. – P. 141.
4. Bianchini C., Pastore A., Pelucchi S. et al. Sex hormone receptor levels in laryngeal carcinoma: a comparison between protein and RNA evaluations // *Arch. Otorhinolaryngol.* – 2008. – Vol. 265 (9). – P. 1089–1094.
5. Bouchardy C., Benhamou S., Schaffar R. et al. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117. – P. 1288–1295.
6. Brisken C. Progesterone signaling in breast cancer: a neglected hormone coming into limelight // *Nature Reviews Cancer.* – 2013. – Vol. 13. – P. 385–396.
7. Brown G. Breast cancer in transgender veterans: a ten-case series // *LGBT Health.* – 2015. – Vol. 2 (1). – P. 77–80.
8. Chelbowski R., Schwartz A., Wakelee H. et al. Estrogen plus progestin and lung cancer in postmenopausal women // *Lancet.* – 2009. – Vol. 375. – P. 1243–1251.
9. Clarke R., Howell A., Potten C., Anderson E. Dissociation between steroid receptor expression and cell proliferation in the human breast // *Cancer Res.* – 1997. – Vol. 57. – P. 4987–4991.
10. Cooper S., Trudgill N. Subjects with prostate cancer are less likely to develop esophageal cancer: analysis of SEER 9 registries database // *Cancer Causes Control.* – 2012. – Vol. 23. – P. 819–825.
11. Cristofanilli M., Yamamura Y., Kau S-W. et al. Thyroid hormone and breast carcinoma // *Cancer.* – 2005. – Vol. 103. – P. 1122–1128.
12. Cummings S., Eckert S., Krueger K. et al. The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from

the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 2189–2197.

13. Cummings S., Ensrud K., Delmas P. et al. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362. – P. 686–696.
14. Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention—data from the ATAC (Arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study) // *Recent Results Cancer Res.* – 2003. – Vol. 163. – P. 96–103.
15. Cuzick J., Forbes J., Edwards R. et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): a randomized prevention trial // *Lancet.* – 2002. – Vol. 360. – P. 817–824.
16. Davies C., Godwin J., Gray R. et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level metaanalysis of randomized trials // *Lancet.* – 2011. – Vol. 378. – P. 771–784.
17. de Jonge P., van Blankenstein M., Grady W., Kuipers E. Barrett's oesophagus: epidemiology, cancer risk and implications for management // *Gut.* – 2014. – Vol. 63. – P. 191–202.
18. Egloff A., Rothstein M., Seethala R. et al. Cross-Talk between Estrogen Receptor and Epidermal Growth Factor Receptor in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15 (21). – P. 6529–6540.
19. Fisher B., Costantino J., Wickerham D. et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1998. – Vol. 90. – P. 1371–1388.
20. Fisher B., Costantino J., Wickerham D. et al. Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. – Vol. 97. – P. 1652–1662.
21. Ganti A., Sahnoun A., Panwalkar A. et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 59–63.
22. Gooren L., van Trotsenburg M., Giltay E., van Diest P. Breast cancer development in transsexual subjects receiving cross-sex hormone treatment // *J. Sex Med.* – 2013. – Vol. 10 (12). – P. 3129–3134.
23. Goss P., Ingle J., Ales-Martinez J. et al. Exemestane for breast cancer prevention in postmenopausal women // *N. Engl. J. Med.* – 2011. – Vol. 364. – P. 2381–2391.
24. Gu S., Honisch S., Kouenidakis M. et al. Membrane androgen receptor down-regulates c-src-activity and beta-catenin transcription and triggers GSK-3beta-phosphorylation in colon tumor cells // *Cell Physiol. Biochem.* – 2014. – Vol. 34. – P. 1402–1412.
25. Hassan M., Kaseb A., Li D. et al. Association between hypothyroidism and hepatocellular carcinoma: a case-control study in the United States // *Hepatology.* – 2009. – Vol. 49. – P. 1563–1570.
26. Hercbergs A., Johnson R., Ashur-Fabian O. et al. Medically Induced Euthyroid Hypothyroxinemia May Extend Survival in Compassionate Need Cancer Patients: An Observational Study // *The Oncologist.* – 2015. – Vol. 20. – P. 72–76.
27. Hercbergs A., Goyal L., Suh J. et al. Propylthiouracil-induced chemical hypothyroidism with high-dose tamoxifen prolongs survival in recurrent high grade glioma: a phase I/II study // *Anticancer Research.* – 2003. – Vol. 23. – P. 617–626.
28. Jó ków P., Medra M., Krecicka T., Zalesska-Krecicka M. Hormonal markers of aging in men with laryngeal carcinoma // *Head Neck.* – 2005. – Vol. 27 (3). – P. 243–247.
29. Kaulfuss S., Herr A., Büchner A. et al. Leupaxin is expressed in mammary carcinoma and acts as a transcriptional activator of the estrogen receptor α // *Int. J. Oncol.* – 2015. – Vol. 47 (1). – P. 106–114.
30. Ko A., Wang F., Holly E. Pancreatic cancer and medical history in a population-based case-control study in the San Francisco Bay Area, California // *Cancer Causes & Control.* – 2007. – Vol. 18. – P. 809–819.
31. Lehrer S., Diamond E., Stone N. et al. Serum triiodothyronine is increased in men with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia // *Journal of Urology.* – 2002. – Vol. 168. – P. 2431–2433.
32. Liu S., Lin D., Hong B. et al. Estrogen and progesterone receptors in laryngeal carcinoma // *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao.* – 1992. – Vol. 23 (1). – P. 68–70.
33. Lother S., Harding G., Musto G. et al. Antiestrogen use and survival of women with non-small cell lung cancer in Manitoba, Canada // *Horm. Cancer.* – 2013. – Vol. 4 (5). – P. 270–276.
34. Lukits J., Remenár E., Rásó E. et al. Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer // *Int. J. Oncol.* – 2007. – Vol. 30 (1). – P. 155–160.
35. Madhavan S., Gusev Y., Singh S., Riggins R. ERR γ target genes are poor prognostic factors in Tamoxifen-treated breast cancer // *J. Exp. Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 34 (1). – P. 45.

36. Malaguarnera R., Belfiore A. The insulin receptor: a new target for cancer therapy // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. – 2011. – Vol. 2. – P. 93.
37. Martel C., Melner M., Gagné D. et al. Widespread tissue distribution of steroid sulfatase, 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/delta 5-delta 4 isomerase (3 beta-HSD), 17 beta-HSD 5 alphareductase and aromatase activities in the rhesus monkey // *Mol. Cell Endocrinol.* – 1994. – Vol. 104. – P. 103–111.
38. Mathieu L., Kanarek N., Tsai H. et al. Age and sex differences in the incidence of esophageal adenocarcinoma: results from the Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Registry (1973–2008) // *Dis. Esophagus*. – 2014. – Vol. 27. – P. 757–763.
39. McVeigh T., Jung S., Kerin M. et al. Estrogen withdrawal, increased breast cancer risk and the KRAS-variant // *Cell Cycle*. – 2015. – Vol. 14 (13). – P. 2091–2099.
40. Meier-Abt F., Bentires-Alj M. How pregnancy at early age protects against breast cancer // *Trends Mol. Med.* – 2014. – Vol. 20 (3). – P. 143–153.
41. Mondul A., Weinstein S., Bosworth T. et al. Circulating thyroxine, thyroid-stimulating hormone, and hypothyroid status and the risk of prostate cancer // *PLoS ONE*. – 2012. – Vol. 7. – e47730.
42. Moore K., Mery C., Jaklitsch M. et al. Menopausal effects on presentation, treatment, and survival of women with non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* – 2003. – Vol. 76. – P. 1789–1795.
43. Nacci A., Fattori B., Basolo F. et al. Sex hormone receptors in vocal fold tissue: a theory about the influence of sex hormones in the larynx // *Folia Phoniatri. Logop.* – 2011. – Vol. 63 (2). – P. 77–82.
44. Nelson M., Hercbergs A., Rybicki L., Strome M. Association between development of hypothyroidism and improved survival in patients with head and neck cancer // *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. – 2006. – Vol. 132. – P. 1041–1046.
45. Ness R., Grisso J., Cottreau C. et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer // *Epidemiology*. – 2000. – Vol. 11. – P. 111–117.
46. Nielsen M., Thomsen J., Primdahl S. et al. Breast cancer and atypia among young and middle-aged women: a study of 110 medicolegal autopsies // *Br. J. Cancer*. – 1987. – Vol. 56. – P. 814–819.
47. Niikawa H., Suzuki T., Miki Y. et al. Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human nonsmall cell lung carcinoma // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol. 14. – P. 4417–4426.
48. Papadatos-Pastos D., Dedes K., de Bono J., Kaye S. Revisiting the role of antiandrogen strategies in ovarian cancer // *Oncologist*. – 2011. – Vol. 16 (10). – P. 1413–1421.
49. Pike M., Krailo M., Henderson B. et al. ‘Hormonal’ risk factors, ‘breast tissue age’ and the age-incidence of breast cancer // *Nature*. – 1983. – Vol. 303. – P. 767–770.
50. Powles T., Ashley S., Tidy A. et al. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 283–290.
51. Powles T., Eeles R., Ashley S. et al. Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomized chemoprevention trial // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 98–101.
52. Powles T., Hardy J., Ashley S. et al. A pilot trial to evaluate the acute toxicity and feasibility of tamoxifen for prevention of breast cancer // *Br. J. Cancer*. – 1989. – Vol. 60. – P. 126–31.
53. Richardson H., Johnston D., Pater J., Goss P. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group MAP.3 trial: an international breast cancer prevention trial // *Curr. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 89–96.
54. Schramek D., Leibbrandt A., Sigl V. et al. Osteoclast differentiation factor RANKL controls development of progestin-driven mammary cancer // *Nature*. – 2010. – Vol. 468 (7320). – P. 98–102.
55. Schweitzer A., Knauer S., Stauber R. Nuclear receptors in head and neck cancer: current knowledge and perspectives // *Int. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 126. – P. 801–809.
56. Siegfried J., Stabile L. Estrogenic Steroid Hormones in Lung Cancer // *Semin Oncol.* – 2014. – Vol. 41 (1). – P. 5–16.
57. Smith C., O’Malley B. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators // *Endocr. Rev.* – 2004. – Vol. 25 (1). – P. 45–71.
58. Stabile LP, Rothstein ME, Cunningham DE, et al. Prevention of tobacco carcinogen-induced lung cancer in female mice using anti-estrogens // *Carcinogenesis*. – 2012. – Vol. 33. – P. 2181–2189.
59. Sukocheva O., Li B., Due S. et al. Androgens and esophageal cancer: What do we know? // *World J. Gastroenterol.* – 2015. – Vol. 21 (20). – P. 6146–6156.
60. Thompson I., Goodman P., Tangen C. et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 215–224.
61. Tosovic A., Bondeson A., Bondeson L. et al. Prospectively measured triiodothyronine levels are positively associated with breast cancer risk in postmenopausal women // *Breast Cancer Research*. – 2010. – Vol. 12. – R33.
62. Troisi R., Ganmaa D., dos Santos Silva I. The role of hormones in the differences of the incidence of breast cancer between Mongolia and the United Kingdom // *PLOSone*. – 2014. – Vol. 9 (12). – e114455.
63. Veronesi U., Maisonneuve P., Costa A. et al. Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomized trial among hysterectomized women. Italian Tamoxifen Prevention Study // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 93–97.
64. Vogel V., Costantino J., Wickerham D. et al. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial // *JAMA*. – 2006. – Vol. 295. – P. 2727–2741.
65. Vogel V., Costantino J., Wickerham D. et al. Update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2trial: preventing breast cancer // *Cancer Prev. Res. (Phila)*. – 2010. – Vol. 3. – P. 696–706.
66. Vogel V., Qu Y., Wong M. et al. Incidence of invasive breast cancer in postmenopausal women after discontinuation of long term raloxifene administration // *Clin. Breast Cancer*. – 2009. – Vol. 9. – P. 45–50.
67. Wakelee H., Dahlberg S., Schiller J. et al. Menopausal status of women may affect survival in advanced NSCLC: Analysis of recent Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) studies using age of 60 years or older as a surrogate marker: P1-052 // *J. Thoracic Oncology*. – 2007. – Vol. 2. – P. 570.
68. Weinberg O., Marquez-Garban D., Fishbein M. et al. Aromatase inhibitors in human lung cancer therapy // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 11287–11291.
69. Wiebe J. Progesterone metabolites in breast cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2006. – Vol. 13. – P. 717–738.
70. Wren B. Do female sex hormones initiate breast cancer? A review of the evidences // *Climacteric*. – 2004. – Vol. 7. – P. 120–128.