

## ГОРМОНАЛЬНЫЙ ПРОФИЛЬ МЕЛАНОМЫ И ОКРУЖАЮЩИХ ЕЕ ТКАНЕЙ

**Е.М. Франциянц**, доктор биологических наук, профессор,

**В.А. Бандовкина**, кандидат биологических наук, **Е.Ф. Комарова**, доктор биологических наук,

**В.В. Позднякова**, доктор медицинских наук, профессор, **Ю.А. Погорелова**, кандидат биологических наук

*Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России,*

*Российская Федерация, 344037, Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63*

**E-mail:** super.gormon@yandex.ru

**Введение.** Меланому кожи относят к гормонально-зависимым опухолям, однако механизм влияния эндокринных факторов на патогенез опухоли до сих пор не установлен.

**Цель исследования.** Изучение уровня стероидных гормонов, пролактина и секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ) в ткани меланомы, ее перифокальной зоне и линии резекции в зависимости от стадийности процесса.

**Методы.** Методами иммуноферментного анализа проведены исследования локального содержания половых гормонов, пролактина и ССГ в опухолевой ткани меланомы, в перифокальной зоне и линии резекции у лиц обоего пола, средний возраст  $55,4 \pm 2,7$  года в зависимости от стадийности процесса.

**Результаты.** В ткани опухоли обнаружены зависящее от стадии заболевания резкое повышение уровня эстрогена и пролактина, дисбаланс андрогенов. Установлены изменения локального стероидогенеза в перифокальной зоне меланомы на стадии pT3-4N0-XM0 (в отличие от стадии pT1-2N0M0). Ткань по линии резекции при прогрессировании заболевания теряет признаки локального гормоногенеза, характерного для интактной ткани.

**Заключение.** Предполагается переход ткани меланомы на поздних стадиях к аутокринно-паракринному способу регуляции собственного роста, что дает ей независимость от контроля иммунной и нейроэндокринной систем организма и преимущество в распространении.

**Ключевые слова:** меланوما, перифокальная зона, линия резекции, гормоны, пролактин

### HORMONAL PATTERN OF MELANOMA AND ITS SURROUNDING TISSUES

*E.M. Frantsiyants, V.A. Bandovkina, E.F. Komarova, V.V. Pozdnyakova, Yu.A. Pogorelova*

*Rostov scientific research institute of oncology, Russian Federation, 344037, Rostov-on-Don, 14 line, 63*

**Introduction.** Skin melanoma is referred to hormone-dependent tumors, the mechanism of influence of endocrine factors on pathogenesis of the tumor, however, has not been determined so far

**The aim of the study.** The studying of the level of steroid hormones, prolactin, and sex-steroid binding globulin (SBG) in the tissue of melanoma, its perifocal area and resection line, depending on the stage of the process.

**Methods.** Local content of sex hormones, prolactin and SSG was studied by ELISA method in the tumor tissue of melanoma, perifocal area and resection line depending on the stage of the process in patients of both sexes, aged  $55,4 \pm 2,7$  years.

**Results.** The abrupt rise of the levels of estrone and prolactin depending on the stage of the disease as well as imbalance of androgens was found in the tumor tissue. Changes of local steroidogenesis in the perifocal area of melanoma were registered at stages pT3-4N0-XM0, unlike in the perifocal area at stage pT1-2N0M0. As the disease progresses, the tissue along the resection line loses signs of the local hormonogenesis characteristic of the intact tissue.

**Conclusion.** Melanoma tissue is supposed to be transitted to autocrine/paracrine way of regulating its own growth at later stages, which renders it independent from the control of the immune and neuro-endocrine system of the organism and gives it the prevalence in proliferation.

**Key words:** melanoma, perifocal area, resection line, hormones, prolactin

### ВВЕДЕНИЕ

Меланому кожи относят к гормонально-зависимым опухолям, однако механизм влияния эндокринных факторов на патогенез опухоли не установлен [1]. В клетках человеческой меланомы были выявлены эстрогеновые рецепторы [2]. Есть данные о комплексном нарушении у большинства больных меланомой кожи функции периферических эндокринных желез. При этом характер гормональных нарушений и степень их выраженности сопряжены

прежде всего со стадией опухолевого процесса [3]. Кожа является не только мишенью для гормонов, но и органом, участвующим в продукции и метаболизме стероидов. Клетки кожи выполняют разную роль в синтезе андрогенов и эстрогенов и поддержании баланса между ними [4]. Таким образом, кожу рассматривают как активную часть единой эндокринной системы организма [5]. Вместе с тем работ, связанных с определением уровня половых гормонов непосредственно в ткани злокачественной меланомы кожи,

нами не обнаружено, их участие в патогенезе заболевания до сих пор не установлено.

**Целью** настоящего исследования явилось изучение уровня стероидных гормонов, пролактина и секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ) в ткани меланомы, ее перифокальной зоне и линии резекции в зависимости от стадийности процесса.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены 40 образцов ткани меланомы кожи, полученные при оперативном иссечении опухоли у больных того и другого пола: 17 образцов pT1-2N0M0 и 23 образца pT3-4N0-ХМ0. Тканью перифокальной зоны (40 образцов) считали образцы кожи на расстоянии 1 см от видимого края опухоли. В качестве контрольных образцов использовали интактную кожу, полученную при оперативном лечении 20 больных без онкологической патологии. Во всех случаях получено письменное добровольное информированное согласие больных на использование материала для научных исследований. Уровень стероидных гормонов (эстрадиола –  $E_2$ , эстриола –  $E_3$ , эстрогена –  $E_1$ , тестостерона: общего –  $T_{\text{общ}}$  и свободной формы –  $T_{\text{св}}$ , прогестерона –  $P_4$ , пролактина – Прл и ССГ) определяли в 10% цитозолях, приготовленных на 0,1М калийфосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием стандартных тест-систем. Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001). Оценка достоверности выполнена с использованием t-критерия Стьюдента. Уровень  $p < 0,05$  принимали как значимый.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что в ткани меланомы T1-2N0M0 уровень  $T_{\text{общ}}$  снизился в 1,8 раза, а  $T_{\text{св}}$  превысил показатели, характерные для интактной кожи, в 1,5 раза (табл. 1). На этом фоне парадоксальным оказался рост концентрации ССГ в 6,6 раза (по сравнению с интактной кожей). Можно предположить наличие дефекта в самом ССГ, препятствующего связыванию  $T_{\text{св}}$  либо изменение субстратной специфичности ССГ, приводящее к связыванию других гормонов. Уровень  $E_2$ , Прл и  $P_4$  в опухоли T1-2N0M0 не отличался от показателей в интактной ткани, насыщенность  $E_1$  повысилась в 1,6 раза,  $E_3$  – понизилась в 2,5 раза. Коэффициент соотношения  $E_1$  к  $E_3$ , демонстрирующий снижение уровня метаболизма, в опухолевой ткани возрос в 3,9 раза, а соотношение  $T_{\text{общ}}$  к  $E_1$ , ха-

рактеризующее расход андрогенов в синтезе эстрогенов, понизилось в 2,8 раза.

Перифокальная зона меланомы T1-2N0M0 отличалась от показателей в интактной ткани пониженным в 1,8 раза уровнем  $E_1$  и повышенной в 1,6 раз концентрацией  $E_3$ . Соотношение  $E_1/E_3$  понизилось в перифокальной зоне в 2,8 раза по сравнению с интактной кожей и более чем в 11 раз – по сравнению с показателем в опухоли. Коэффициент соотношения  $T_{\text{общ}}/E_1$  в перифокальной зоне был в 1,5 раза выше, чем в интактной ткани и в 4,2 раза – по сравнению с опухолью, которую эта зона окружала. Линия резекции на начальных стадиях развития меланомы по своему эндокринному профилю не отличалась от интактной ткани.

При стадии меланомы T3-4N0-1M0 (табл. 2) в опухоли возрос уровень ряда исследованных гормонов по отношению к показателям в интактной ткани: Прл – в 3,9 раза,  $T_{\text{св}}$  – в 1,6 раз, эстрогена – в 5,7 раза. Уровень  $P_4$  в опухолевой ткани, напротив, снизился в 2 раза,  $T_{\text{общ}}$  – в 1,5 раза, а  $E_3$  – в 1,7 раза.

Соотношение  $E_1/E_3$  в опухоли повысилось в 9,5 раза, а  $T_{\text{общ}}$  к  $E_1$  – снизилось в 8,8 раза по сравнению с показателем в интактной коже. Все эти параметры свидетельствуют о существенных изменениях в стероидогенезе, нарушении баланса между эстрогенами, андрогенами и прогестинами, развитии абсолютной гиперэстрогении за счет смещения в сторону  $E_1$ . Повышение уровня Прл и снижение –  $P_4$  в опухолевой ткани меланомы согласуется с полученными ранее данными об аналогичных изменениях при различных локализациях злокачественных новообразований, в частности при раке легкого и молочной железы [6, 7]. С развитием злокачественного процесса перифо-

Таблица 1

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, Прл И ССГ  
В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ T1-2N0M0,  
ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ПО ЛИНИИ РЕЗЕКЦИИ

Показатель	Образцы ткани			
	меланома кожи (n=17)	перифокальная зона (n=17)	линия резекции (n=17)	интактная кожа (n=20)
Прл, мМе/г ткани	70,1±6,5	108,2±9,50 <sup>2</sup>	115,9±11,6 <sup>2</sup>	85,4±5,7
$P_4$ , нм/г ткани	48,6±4,30	35,80±3,40	36,8±3,0	37,7±2,10
$T_{\text{общ}}$ , нм/г ткани	36,4±2,8 <sup>1,3</sup>	55,20±4,10 <sup>2</sup>	47,20±4,60	64,10±4,20
$T_{\text{св}}$ , пг/г ткани	6,40±0,50 <sup>1,3</sup>	3,50±0,25 <sup>2</sup>	3,50±0,28 <sup>2</sup>	4,40±0,30
$E_2$ , пг/г ткани	298,8±17,0	293,0±25,0	258,7±16,0	288,6±19,7
$E_1$ , пг/г ткани	145,3±11,2 <sup>1,3</sup>	52,2±4,9 <sup>1,2</sup>	71,9±5,4 <sup>2,3</sup>	92,1±0,60
$E_3$ , нм/г ткани	0,20±0,01 <sup>1,3</sup>	0,80±0,04 <sup>1,2</sup>	0,50±0,04 <sup>2,3</sup>	0,50±0,03
ССГ, нм/г ткани	85,0±5,40 <sup>1,3</sup>	12,7±1,10 <sup>2</sup>	11,5±0,9 <sup>2</sup>	12,8±0,90
$E_1/E_3$	726,5±48,0 <sup>1,3</sup>	65,3±5,40 <sup>1,2</sup>	143,8±14,0 <sup>2,3</sup>	184,2±12,7
$T_{\text{общ}}/E_1$	0,25±0,02 <sup>1,3</sup>	1,06±0,01 <sup>1,2</sup>	0,66±0,04 <sup>2</sup>	0,70±0,03

*Примечание.* <sup>1</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к показателю интактной кожи; <sup>2</sup> – к показателю в ткани меланомы кожи; <sup>3</sup> – в ткани перифокальной зоны (здесь и в табл. 2).

кальная зона меланомы также претерпела сходные с опухолью изменения по сравнению с интактной кожей: повысилась в 2,9 раза концентрация Прл и понизилась в 1,5 раза –  $T_{\text{общ}}$ , снизился в 1,5 раза коэффициент соотношения  $T_{\text{общ}}/E_1$ . Остальные показатели оставались в пределах таковых в интактной ткани. В линии резекции меланомы ТЗ-4N0-1M0 было повышено в 1,6 раз содержание Прл.

По мере прогрессирования меланомы локальная насыщенность ткани опухоли Прл и  $E_1$  увеличивается при ТЗ-4N0-1M0 в 4,8 раза и 3,6 раза соответственно по сравнению с тканью меланомы при Т1-2N0M0, а уровень  $P_4$  снижается в 2,6 раза на поздних стадиях по сравнению с показателями на начальных (см. табл. 1 и 2). Уровень  $T_{\text{общ}}$  в ткани меланомы по мере прогрессирования заболевания не изменялся, оставаясь пониженным. Полагают, что риск развития рака может быть связан с повышенным образованием из андрогенов эстрогенов в периферических тканях [8], что, видимо, имеет место в настоящем исследовании. Коэффициент соотношения  $T_{\text{общ}}/E_1$  по мере прогрессирования заболевания снижался еще более чем в 3 раза. Известно, что прямое превращение андрогенов в  $E_1$  возможно в коже и жировой ткани, которые имеют все необходимые ферменты [9]. Вместе с тем уровень  $T_{\text{св}}$  в ткани меланомы ТЗ-4N0-1M0 был повышен в 1,5–1,6 раза, что свидетельствует о состоянии гиперандрогении.

Сравнительное исследование гормонов в ткани перифокальной зоны показало, что при прогрессии заболевания в ней в 2,5 раза увеличивается уровень Прл и в 1,8 раз –  $E_1$ , на фоне пониженного в 1,6 раз уровня  $E_3$ . Коэффициент соотношения  $E_1/E_3$  в зоне, окружавшей меланому ТЗ-4N0-1M0, возрос в 2,9 раза, а  $T_{\text{общ}}/E_1$  – понизился в 2,4 раза по сравнению с перифокальной зоной на ранних стадиях заболевания.

Учитывая высокую концентрацию  $E_1$  и низкую –  $E_3$  в меланоме, можно предположить, что перифокальная зона на поздних стадиях процесса, не обладая адаптивным метаболизмом, не сможет сдерживать распространение опухоли. Что касается линии резекции, то только на начальных стадиях процесса Т1-2N0M0 гормональный фон ее не отличался от интактной кожи. При ТЗ-4N0-1M0, по сравнению с Т1-2N0M0, в линии резекции в 1,5 раза повысился уровень Прл.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно предположить, что нарушение локального гормонаногенеза в ткани меланомы может явиться одним из патогенетических факторов развития злокачественного процесса. Так, повышенная концентрация  $E_1$  с большой долей вероятности может приводить к увеличению образования его метаболитов, в частности «агрессивного» 16-гидроксиметаболита. Клетки кожи обладают полным набором ферментов синтеза и метаболизма стероидных гормонов, к которым относится система цитохромов P450. В настоящее время доказано преимущественное образование 16-ОН в организме у онкологических больных [10].  $E_1$  существует в 2 формах: активной и неактивной. Важно, чтобы эти 2 его состояния находились в балансе.  $P_4$  способствуют превращению активного  $E_1$  в неактивный, а медиаторы воспаления цитокины, наоборот, способствуют переходу в активную форму  $E_1$ , что повышает риск онкологических заболеваний. В настоящем исследовании в случае прогрессии меланомы уровень  $E_1$  в опухолевой ткани растет на фоне снижения содержания  $P_4$  и повышения – Прл, т.е. создаются все условия для того, чтобы наряду с высоким содержанием  $E_1$  баланс смещался в сторону его активной формы.  $E_3$  рассматривают как

Таблица 2

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ, Прл И ССГ  
В ТКАНИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ ТЗ-4N0-1M0,  
ЕЕ ПЕРИФОКАЛЬНОЙ ЗОНЫ И ПО ЛИНИИ РЕЗЕКЦИИ

Показатель	Образцы ткани			
	меланома кожи (n=23)	перифокальная зона (n=23)	линия резекции (n=23)	интактная кожа (n=20)
Прл, мМе/г ткани	335,6±23,4 <sup>1</sup>	273,8±24,2 <sup>1</sup>	171,2±15,1 <sup>1,2,3</sup>	85,40±5,70
$P_4$ , нм/г ткани	18,90±1,50 <sup>1,3</sup>	30,8±2,40 <sup>2</sup>	29,20±2,70 <sup>2</sup>	37,70±2,10
$T_{\text{общ}}$ , нм/г ткани	44,10±3,80 <sup>1</sup>	43,8±4,10 <sup>1</sup>	49,50±4,20	64,10±4,20
$T_{\text{св}}$ , пг/г ткани	6,90±0,50 <sup>1</sup>	4,30±0,30 <sup>2</sup>	3,90±0,32 <sup>2</sup>	4,40±0,30
$E_2$ , пг/г ткани	277,1±21,4	263,4±18,9	236,10±21,70	288,6±19,7
$E_1$ , пг/г ткани	525,7±39,8 <sup>1,3</sup>	94,1±8,70 <sup>2</sup>	92,0±8,90 <sup>2</sup>	92,10±6,60
$E_3$ , нм/г ткани	0,300±0,012 <sup>1</sup>	0,50±0,02 <sup>2</sup>	0,400±0,018	0,50±0,03
ССГ, нм/г ткани	60,3±5,10 <sup>1,3</sup>	12,7±1,0 <sup>2</sup>	17,2±1,50 <sup>2</sup>	12,8±0,90
$E_1/E_3$	1752,3±162 <sup>1,3</sup>	188,2±16,0 <sup>2</sup>	230±19,4 <sup>2</sup>	184,2±12,7
$T_{\text{общ}}/E_1$	0,08±0,004 <sup>1,3</sup>	0,45±0,01 <sup>1,2</sup>	0,53±0,03 <sup>2</sup>	0,70±0,03

менее активный эстроген, который образуется с помощью 17-ОН-стероиддегидрогеназы и, связываясь с белками плазмы, выводится из организма. Пониженный уровень  $E_3$  в ткани меланомы на фоне высокой концентрации  $E_1$  косвенно подтверждает нарушение работы стероиддегидрогеназы и превалирование «агрессивных» метаболитов  $E_1$ , на что указывает увеличивающийся в ткани опухоли по мере прогрессирования заболевания коэффициент соотношения  $E_1/E_3$ . Кроме того, в ткани меланомы обнаруживаются качественные изменения стероидогенеза, характеризующиеся дефицитом  $P_4$  и гиперандрогенией, за счет высокой концентрации свободного тестостерона.

Перифокальная зона на начальных стадиях процесса несколько отличается по эндокринному профилю от интактной кожи. Возможно, повышенный уровень  $E_3$  и пониженный —  $E_1$  в зоне, окружающей меланому, в стадии T1-2N0M0 обладает защитными функциями, как и повышение уровня  $E_3$  при беременности, когда этот эстроген выполняет защиту «чужого в своем». Перифокальная зона меланомы в стадии T3-4N0-1M0 является не защитной зоной, локализирующей опухоль, а «опухолевым полем», обладающим измененным метаболическим и гормональным профилем, оказывающим паракринное воздействие на отдаленные от очага ткани линии резекции. Можно предположить, что на начальных стадиях развития меланомы локальные гормоны опухоли в основном действуют по аутокринному механизму, создавая необходимый метаболический фон для собственного роста и развития. На более поздних стадиях развития меланомы — T3-4N0-1M0 опухолевая ткань подключает к аутокринному влиянию паракринное воздействие.

Но наиболее интересно, на наш взгляд, наличие повышенного уровня Прл во всех исследованных образцах ткани на поздних стадиях развития меланомы. Известно стимулирующее действие повышенного уровня Прл на процессы неоангиогенеза и,

соответственно, ускоренной инвазии опухоли [11]. Ранее нами была показана активация факторов роста в ткани меланомы по мере прогрессирования заболевания, переходящая и на соответствующую перифокальную зону [12]. Известно, что Прл, по составу сходный с соматотропным гормоном (СТГ), и гены синтеза рецепторов к Прл и СТГ локализируются рядом на 5-й хромосоме [13]. N. Ben-Jonathan [14] рассматривал Прл как паракринно/аутокринно действующий фактор роста злокачественных опухолей. Участие Прл в развитии и прогрессировании меланомы можно объяснить и с точки зрения «возвращения» к более эволюционно ранним механизмам регуляции роста и пролиферации.

Подводя итог сказанному, можно предположить, что переход меланомы на поздних стадиях к аутокринно/паракринному способу регуляции собственного роста дает ей независимость от контроля иммунной и нейроэндокринной систем организма и преимущество в распространении. Следствием описанных изменений является расширение «опухолевого поля» с подходящими метаболическими изменениями, способствующими дальнейшей инвазии меланомы, метастазированию и генерализации опухолевого процесса.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Gupta A., Driskol M.S. Do hormones influence melanoma? Facts and controversies. *Clinics in Dermatology*. 2010; 3: 287–92.
- Лемехов В.Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи. *Практическая онкология*. 2001; 4 (8): 3–11. (Lemehov V.G. Epidemiology, risk factors, screening of melanoma. *Prakticheskaja onkologija*. 2001; 4 (8): 3–11 (in Russian))
- Сидоренко Ю.С., Кутуков В.В., Тригулова О.К., Миронова М.А. Изменение гормонального статуса у больных меланомой кожи. *Труды Астраханской Государственной Медицинской Академии*. Астрахань, 2005; 31: 184. (Sidorenko Ju.S., Kutukov V.V., Trigulova O.K., Mironova M.A. Change of the hormonal status of patients with melanoma of the skin. *Trudy Astrahanskoj Gosudarstvennoj Medicinskoj Akademii*. Astrahan; 2005; 31: 184. (in Russian))
- Cao T., Tsai S.Y., O'Malley B.W., Wang X.J., Roop D.R. The epidermis as a bioreactor: topically regulated cutaneous delivery into the circulation. *Hum Gene Ther*. 2002; 13: 1075–108.
- Zouboulis C.C. The human skin as a hormone target and endocrine gland. *Hormones (Athens)*. 2004; 3 (1): 9–26.
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Шатова Ю.С., Комарова Е.Ф., Верескунова М.И., Кучкина Л.П. Уровень половых гормонов и пролактина в ткани злокачественных опухолей молочной железы у больных различного возраста. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7 (3): 560–4. (Kit O.I., Francijanc E.M., Bandovkina V.A., Shatova Ju.S., Komarova E.F., Veresku-
- нова М.И., Кучкина Л.П. The level of sex hormones and prolactin in the tissue of the breast tumors of patients of different age. *Fundamental'nye issledovanija*. 2013; 7 (3): 560–4 (in Russian))
- Кит О.И., Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Бабенков О.Ю., Кошелева О.Н., Айрапетова Т.Г. Изменение уровня стероидных гормонов в опухолевой ткани легкого и окружающем его регионе в зависимости от половой принадлежности больных. *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. 2012; 4: 17–20. (Kit O.I., Francijanc E.M., Bandovkina V.A., Komarova E.F., Babenkov O. Ju., Kosheleva O.N., Ajrapetova T.G. The change in the level of steroid hormones in tumor tissue of the lung and the surrounding region depending on the sex of the patients. *Zhurnal fundamental'noj mediciny i biologii*. 2012; 4): 17–20 (in Russian))
- Allen N.E., Key T.J., Dossus L. Endogenous sex hormones and endometrial cancer risk in women in the European Prospective Investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Endocr. Relat. Cancer*. 2008; 15 (2): 485–97.
- Шарова А. Кожа как эндокринный орган. Часть 1. Стероидные гормоны, кортикостероиды, катехоламины. *Косметика и медицина*. 2008; (6): 10–5. (Sharova A. Leather as an endocrine organ. Part 1. Steroids, corticosteroids, catecholamines *Kosmetika i medicina*. 2008; (6): 10–5 (in Russian))
- Киселев В.И., Сидорова И.С., Унанян А.А., Муйжнек Е.А. Гиперпластические процессы органов женской репродуктивной системы: теория и практика. М.: Медпрактика; 2011; 467. (Kiselev V.I., Sidorova I.S., Unanjan A.L., Mujzhnek E.L. Hyperplastic processes of the female reproductive system: theory and practice. М.: Medpraktika; 2011; 467 (in Russian))
- Заридзе Д.Г. Канцерогенез. М.: Медицина; 2004; 575. (Zaridze D.G. Carcinogenesis. М.: Medicine; 2004; 575 (in Russian))
- Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Розенко Л.Я., Хохлова О.В. Система факторов неоангиогенеза и пролиферации в тканях меланомы кожи, ее перифокальной зоны и по линии резекции. *Фундаментальные исследования*. 2013; 7 (2): 423–7. (Francijanc E.M., Komarova E.F., Pozdnjakova V.V., Pogorelova Ju.A., Cheryarina N.D., Rozenko L.Ja., Hohlova O.V. System factors neoangiogenesis and proliferation in the tissues of the skin melanoma, it perifocal zone and line resection *Fundamental'nye issledovanija*. 2013; 7 (2): 423–7 (in Russian))
- Щепотин И.Б., Зотов А.С., Костюченко Е.А. Роль пролактина в физиологии и патологии молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2007; 53 (2): 131–9. (Shhepotin I.B., Zotov A.S., Kostjuchenko E.A. The role of prolactin in the physiology and pathology of the breast. *Voprosy onkologii*. 2007; 53 (2): 131–9 (in Russian))
- Ben-Jonathan N., Liby K., McFarland M. et al. Prolactin as an autocrin/paracrine growth factor in human cancer. *Trends Endocrinol. Metab*. 2002; 13: 245–50.

Поступила 11 июня 2014 г.