

# БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

---

Ученые записки Таврического национального университета им. В. И. Вернадского

Серия «Биология, химия». Том 27 (66). 2014. № 3. С. 3-13.

**УДК 577.152.34:612.62:616**

## **ФАКТОРЫ РИСКА, РОЛЬ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ РЕЦЕПТОРОВ В РАЗВИТИИ ГИНЕКОМАСТИИ**

*Вовчук И.Л.*

*Одесский национальный университет имени И. И. Мечникова, Одесса, Украина  
E-mail: irvov@mail.ru*

В обзоре обобщены данные литературы относительно частоты встречаемости, факторов риска и роли стероидных гормонов в развитии гинекомастии у мужчин. Показано, что наиболее распространенной является идиопатическая форма гинекомастии, связанная с возрастными расстройствами эндокринной системы, действием лекарственных препаратов, гипогонадизмом, другими сопутствующими болезнями и встречающаяся у мужчин в пубертатном возрасте и в андропauзе. Установлены факторы риска развития гинекомастии: половое созревание, возрастные тестикулярные расстройства, побочное действие лекарственных препаратов, увеличение массы тела и толщины подкожного жирового слоя, трисомия 4-й хромосомы, синдромом Кляйнфельтера, нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов. У больных с неидиопатической гинекомастией в сыворотке крови снижено содержание свободного тестостерона, лютеинизирующего и/или фолликулостимулирующего гормонов и повышено содержание эстрогенов и пролактина. Увеличение содержания стероидных гормонов в опухолевой ткани приводит к эстрогенстимулируемой пролиферации клеток опухоли. Идиопатическая гинекомастия не связана с риском злокачественного перерождения грудной железы в первые два года после возникновения. Гинекомастия, сопутствующая синдрому Кляйнфельтера, связана с высоким риском малигнизации.

**Ключевые слова:** гинекомастия, опухоль, гормоны, сыворотка крови, молочная железа.

### **ВВЕДЕНИЕ**

В связи с ухудшением экологической обстановки, изменением образа жизни, ранним половым развитием и общим ростом числа онкологических заболеваний проблема опухолевых заболеваний грудной железы у мужчин в настоящее время приобретает все большую актуальность. Гинекомастия – доброкачественная опухоль грудной железы, которая наблюдается у 32-65 % мужчин преимущественно в критические периоды жизни: послеродовой, пубертатный, в андропauзе [1]. Главной причиной возникновения гинекомастии считают нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов [2-4]. По мнению некоторых авторов в опухолевой ткани увеличивается содержание стероидных гормонов [3], что приводит к эстрогенстимулируемой пролиферации клеток опухоли и увеличению активности некоторых лизосомальных протеиназ, в частности, катепсина D [5].

Целью представленной работы является анализ и обобщение данных литературы относительно частоты встречаемости и факторов риска в возникновении этого заболевания и исследование уровня стероидных гормонов при гинекомастии.

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

**Факторы риска развития гинекомастии у мужчин.** Гинекомастия часто сопутствует различным физиологическим расстройствам в мужском организме. Наиболее распространенными факторами риска являются половое созревание, возрастные тестикулярные расстройства, побочное действие лекарственных препаратов [6]. Вероятность развития идиопатической гинекомастии возрастает с увеличением массы тела и толщины подкожного жирового слоя [2]. Гинекомастия может быть вызвана сопутствующими заболеваниями: пролактиномой гипофиза [7], синдромом полной и частичной нечувствительности к андрогенам, неврологическими нарушениями [8, 9], ожирением, заболеваниями печени, тиротоксикозом, дефицитом 17-гидроксистероид-редуктазы, синдромом Кляйнфельтера, опухолями печени, надпочечников и яичек (клеток Сертоли и Лейдига) [8, 10, 11, 12], диабетом [13], трисомией 4-й хромосомы [14]. Гинекомастия может быть связана с мутацией гена, кодирующего ароматазу, что приводит к повышенной активности этого фермента [15]. Имеются также сведения о том, что гинекомастия передается по аутосомно-доминантному принципу [8, 16]. К гинекомастии приводят кастрация и функциональный препубертатный гипогонадизм [17]. Гинекомастия возникает также при лечении высокими дозами эстрадиола [18], антиэстрогенами [6], кетоконазолом, циклоспорином А, циметидином [18], метотрексатом [19], фенотиазанами, трициклическими антидепрессантами [5], антиандрогенами, спиронолактоном, нейролептическими средствами [20]. Гинекомастия встречается у 21-34 % [21] – 52 % [22] спортсменов, употребляющих стероидные анаболики, причем вероятность развития опухоли выше при хроническом употреблении больших доз анаболиков [21, 23].

Различные авторы сообщают о связи между гинекомастией и ВИЧ. Опухоль может быть вызвана как непосредственно вирусом [24, 25], так и антиретровирусной терапией, в том числе с использованием ингибиторов протеаз [26, 27].

Однако, по мнению некоторых авторов, гинекомастия не связана с риском злокачественного перерождения грудной железы, в особенности в первые два года после возникновения [28–30]. В то же время гинекомастия, сопутствующая синдрому Кляйнфельтера, в отличие от идиопатической, связана с высоким риском малигнизации [31].

**Частота встречаемости гинекомастии грудной железы у мужчин.** Гинекомастия – наиболее распространенное опухолевое заболевание грудной железы у мужчин. Ее доля по разным источникам составляет 57,5 – 87,3 % среди других доброкачественных новообразований у мужчин [32, 33]. По информации различных авторов, гинекомастия встречается у 32 – 65 % мужчин [1], причем в более 50 % случаев выявляется идиопатическая гинекомастия. Среди индуцированных опухолей большинство связаны с возрастными расстройствами эндокринной системы,

действием лекарственных препаратов, гипогонадизмом и другими сопутствующими болезнями [2, 6, 9]. Гинекомастия наиболее распространена в пубертатном возрасте и в андропаузе [6]. Частота пубертатной гинекомастии колеблется от 4 до 69 % в зависимости от изучаемой популяции и критериев диагностики [1, 2, 34]. В большинстве случаев она спонтанно регрессирует к 18 годам (через 2-3 года после возникновения опухоли) [35, 36]. Случаи гинекомастии в препубертатном возрасте редки [35], часто они являются следствием опухоли желез внутренней секреции [37, 38]. Переходная гинекомастия наблюдается у 60 – 90 % новорожденных в результате стимуляции материнскими эстрогенами [34]. Билатеральная гинекомастия наблюдается в 31–48 % случаев [2, 32, 39], при этом она более часто развивается вследствие гипогонадизма и сопутствующих опухолей, в то время как идиопатическая гинекомастия преимущественно унилатеральная [2].

#### **Роль рецепторов стероидных гормонов в развитии опухолей грудной железы.**

Среди более 62 белковых веществ, участвующих в опухолевом перерождении молочной железы, важнейшую роль играют рецепторы стероидных гормонов – андрогенов и эстрогенов. Классификация опухолей по наличию рецепторов не только облегчает клиническое диагностирование и терапию, но и дает информацию о возможных механизмах развития добро- и злокачественных новообразований.

В нормальной ткани грудной железы позитивные по рецепторам эстрогенов (ER+) клетки, составляющие меньшинство, окружены ER– клетками и распределены поодиночке, [15, 40]. При гинекомастии наблюдается пролиферация ER+ клеток, отмечается увеличение доли клеток, одновременно экспрессирующих ER и фактор пролиферации Ki67 [15]. В работах Sasano [41] во всех представленных случаях гинекомастии выявлены клетки, положительные по рецепторам андрогенов (AR), эстрогенов (ER) и прогестерона (PR), процент положительных клеток эпителия протоков железы был значительно выше, чем в случае злокачественной опухоли. Была установлена прямая корреляция содержания AR с ER и PR. Однако исследованиями Shoker было показано, что содержание ER+ клеток в ткани при гинекомастии (43 %), как и в нормальной ткани мужской грудной железы (63 %), соответствует доброкачественной опухоли с низким риском злокачественного перерождения у женщин [15]. При этом высокой концентрации ER соответствовало низкое содержание эстрогенов, как и у женщин в период постменопаузы.

Исследования, проведенные на трансгенных мышях, показали, что возможна индукция экспрессии ER и PR в ткани мужской грудной железы при гиперэкспрессии ароматазы, участвующей в синтезе женских половых гормонов [42–44]. У экспериментальных животных наблюдалось развитие молочной железы по женскому типу, сходное с клинической картиной гинекомастии у человека. Эффект индукции наблюдался также у людей, употребляющих стероидные анаболики [23]. Содержание AR и ER в описанных случаях превышало норму ( $65 \pm 10$  и  $52 \pm 5$  пмоль/мг белка в цитозоли,  $33 \pm 7$  и  $67,5 \pm 9$  пмоль/мг белка в ядрах). 85% опухолевой ткани содержали AR либо ER, а 40 % содержали оба рецептора. Таким образом, высокая степень позитивности гинекомастии по рецепторам стероидных гормонов наблюдается при индукции синтеза либо при интенсивном употреблении этих гормонов.

Причинами развития ER+ гинекомастии могут быть также нечувствительность к андрогенам [9] или нарушение соотношения между эстрогенами и андрогенами. В исследованиях Pensler описаны случаи гинекомастии у пациентов с синдромом Кляйнфельтера [31]. У больных отмечался повышенный уровень ЕК и РК и связанный с этим риск злокачественного перерождения. У пациентов с идиопатической гинекомастией не было выявлено высокое содержание ER и PR, что дает возможность объяснить низкую вероятность развития у них карциномы.

**Содержание гормонов в крови и опухолевой ткани при гинекомастии.** В клинической диагностике важнейшее значение придают исследованию содержания стероидных и гонадотропных гормонов в крови и в опухолевой ткани.

*Стероидные гормоны.* Одной из причин гинекомастии является нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов в ткани грудной железы, при этом абсолютные значения концентрации гормонов могут не отличаться от нормальных, в особенности при идиопатической гинекомастии [2, 34]. Было показано, что высокая частота выздоровления наблюдалась при возрастании соотношения концентрации тестостерона к концентрации эстрадиола [45]. Однако соотношение плазменных концентраций андрогенов и эстрогенов при гинекомастии не всегда отличается от таковых в контрольной группе [2]. Авторы отмечают понижение концентрации свободного тестостерона в сыворотке крови больных гинекомастией по сравнению с контрольной группой [2, 4, 46]. Факторами, повышающими относительное содержание эстрогенов, могут быть ароматизация андрогенов в результате повышенной экспрессии ароматазы в ткани опухоли и в жировой ткани при ожирении; синтез эстрогенов клетками опухолей надпочечников, семенников и простаты; лекарственная терапия с применением антиандрогенов и эстрогенов; прием анаболиков и наркотиков, подавляющих синтез андрогенов; повышенный синтез эстрогенов в результате генетических нарушений (синдром Кляйнфельтера, мутации гена, кодирующего ароматазу); гипогонадизм и гипофункция гонад (вследствие патологии органов внутренней секреции либо возрастных изменений); нарушение механизма распада эстрогенов в результате заболевания печени [8, 15, 22, 47]. Так, при терапии с применением эстрадиола в дозах 20 мг наблюдалось повышение его содержания в сыворотке до  $192 \pm 23$  пмоль/литр (норма – 33,1–132,4 пмоль/литр по [45]) и связанная с этим гинекомастия [18]. В опытах на обезьянах введение эстрогенов вызывало гинекомастию, причем максимальный эффект наблюдали при постоянном воздействии малыми дозами [3]. Понижение содержания тестостерона в сыворотке (норма – 306–1031 наног/децилитр [45]) отмечают при опухолях надпочечников: гиперплазии – наног/децилитр [4], аденокарциноме – 260 наног/децилитр [38], аденоме – 251 наног/децилитр [10]; при этом увеличивается содержание эстрадиола – 1283 пикомоль/литр [38], 496 пикомоль/литр [10]. Установлена также отрицательная корреляция между содержанием тестостерона, массой тела и толщиной подкожной жировой клетчатки [2]. Гинекомастию может вызвать наличие антиандрогенов и эстрогенов в косметических препаратах и средствах бытовой химии [48, 49]. Некоторые лекарства оказывают ингибирующее воздействие на ферменты, участвующие в окислении эстрадиола и таким образом тормозящие его катаболизм, что способствует накоплению гормона [50].

Гинекомастия может возникать у новорожденных в результате стимуляции материнскими эстрогенами, содержащимися в молоке при лактации [34].

*Пролактин.* Одним из факторов развития гинекомастии считают гиперпролактинемия – увеличение содержания пролактина в плазме крови. Гиперпролактинемия – основная причина развития опухолей груди при гипофизарно-гипоталамических нарушениях, преимущественно при аденоме и пролактиноме гипофиза [7, 51, 52]. Гиперпролактинемия также могут вызвать критические состояния организма (стресс) и лекарственные препараты: фенотиазины, бутирофеноны, трициклические антидепрессанты, резерпин, циметидин, эстрогены, опиоиды [47]. Зависимость между содержанием пролактина и возрастом пациентов, страдающих гинекомастией, не обнаружена [7]. При карциноме грудной железы увеличение содержания пролактина в плазме не выявлено [53].

*Гонадотропные гормоны.* Фоллитропин и лютропин играют важную роль в синтезе андрогенов и развитии мужских половых органов. Многие исследователи отмечают уменьшение сывороточного содержания лютеинизирующего и/или фолликулостимулирующего гормонов при гинекомастии [2, 10, 23, 38]. Подавление синтеза гонадотропинов может быть вызвано повышенной концентрацией эстрогенов [2, 10, 38] и пролактина, употреблением морфина и метадона [47]. Установлена корреляция между содержанием тестостерона и лютеинизирующего гормона и уменьшение содержания лютропина при увеличении массы жировой ткани [2]. Для повышения содержания гонадотропинов при гинекомастии и карциноме грудной железы некоторые авторы предлагают использовать гонадолиберин [10, 54].

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Гинекомастия – доброкачественная опухоль грудной железы, наблюдаемая у мужчин в послеродовом, пубертатном периодах и в андропаузе.
2. Факторами риска развития гинекомастии у мужчин являются половое созревание, возрастные тестикулярные расстройства, побочное действие лекарственных препаратов, увеличение массы тела и толщины подкожного жирового слоя, трисомия 4-й хромосомы синдромом Кляйнфельтера, нарушение соотношения андрогенов и эстрогенов. Гинекомастия может быть вызвана сопутствующими заболеваниями: гиперпролактинемией, полной и частичной нечувствительностью к андрогенам, дефицитом 17-гидроксистероид-редуктазы, кастрацией, высокими дозами эстрадиола, антиэстрогенов, нейролептиков и анаболиков.
3. Идиопатическая гинекомастия не связана с риском злокачественного перерождения грудной железы в первые два года после возникновения. Гинекомастия, сопутствующая синдрому Кляйнфельтера, связана с высоким риском малигнизации.
4. Частота встречаемости гинекомастии грудной железы у мужчин составляет 32,0 – 87,3 % среди других доброкачественных новообразований у мужчин и наиболее распространена в пубертатном возрасте и в андропаузе. Более 50 % случаев гинекомастии составляет идиопатическая гинекомастия связанная с возрастными расстройствами эндокринной системы, действием лекарственных препаратов, гипогонадизмом и другими сопутствующими болезнями.

5. При гинекомастии установлена пролиферация ER<sup>+</sup> клеток и увеличение доли клеток, одновременно экспрессирующих ER и фактор пролиферации K167.
6. У больных с неидиопатической гинекомастией в сыворотке крови снижено содержание свободного тестостерона, лютеинизирующего и/или фолликулостимулирующего гормонов и повышено содержание эстрогенов и пролактина. В опухолевой ткани увеличивается содержание стероидных гормонов, что приводит к эстрогенстимулируемой пролиферации клеток опухоли.

#### Список литературы

1. Rogers S. Expression of cathepsin D and estrogen receptor in male breast carcinoma / S. Rogers, C.A. Day, S.B. Fox // *Hum. Pathol.* – 1993. – Vol. 24, № 2. – P. 148-151.
2. Ersoz H. Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia / H. Ersoz, M.E. Onde, H. Terekeci [et al.] // *Int. J. Androl.* – 2002. – Vol. 25, № 5. – P. 312-316.
3. Geschickter C.F. Tumors of the breast related to the oestrin hormone / C.F. Geschickter, D. Lewis, C.G. Hartman // *Am. J. Cancer.* – 1934. – № 21. – P. 828-859.
4. Rapetti S. An unusual case of Cushing's syndrome due to ACTH- independent macronodular adrenal hyperplasia / S. Rapetti, G. Francia, C. Iacono [et al.] // *Chir. Ital.* – 2003. – Vol. 55, № 2. – P. 235-241.
5. Cavailles V. Estrogens and growth factors induce the mRNA of the 52 K-pro-cathepsin D secreted by breast cancer cells / V. Cavailles, P. Augereau, M. Garcia, H. Rochefort // *Nucl. Acids Res.* – 1989. – 16, № 5. – P. 1903-1919.
6. Mathur R. Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies / R. Mathur, G.D. Braunstein // *Horm. Res.* – 1997. – Vol. 48, № 3. – P. 95-102.
7. Delgrange E. Influence of age on the clinical presentation of prolactinomas in male patients / E. Delgrange, D. Mailer, J. Donckier, J. Toumiaire // *Gerontology.* – 1999. – Vol. 45, № 3. – P. 160-164.
8. Braunstein G.D. Aromatase and gynecomastia / G.D. Braunstein // *Endocr. Relat. Cancer.* – 1999. – Vol. 6, № 2. – P. 315-324.
9. Sher E.S. Evaluation of boys with marked breast development at puberty / E.S. Sher, C.J. Migeon, G.D. Berkovitz // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 1998. – Vol. 37, № 6. – P. 367-371.
10. Kuhn J.M. Cosecretion of estrogen and inhibin B by a feminizing adrenocortical adenoma: impact on gonadotropin secretion / J.M. Kuhn, H. Lefebvre, C. Duparc // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 5. – P. 2367-2375.
11. Piolat C. Testicular Leydig cell hyperplasia in children / C. Piolat, J.F. Dyon, N. Chavanis [et al.] // *Prog. Urol.* – 2003. – Vol. 13, № 1. – P. 110-114.
12. Venara M. Sertoli cell proliferations of the infantile testis: an intratubular form of Sertoli cell tumor? / M. Venara, R. Rey, I. Bergada [et al.] // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2001. – Vol. 25, № 10. – P. 1237-1244.
13. Weinstein S.P. Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients / S.P. Weinstein, E.F. Conant, S.G. Orel [et al.] // *Radiology.* – 2001. – Vol. 219, № 3. – P. 797-799.
14. Burhano R.R. Trisomy 4 in a case of gynecomastia / R.R. Burhano, J.B. Neto, P. Philbert [et al.] // *Cancer Genet. Cytogenet.* – 2000. – Vol. 117, № 2. – P. 143-145.
15. Shoker B.S. Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions / B.S. Shoker, C. Jarvis, R.B. Clarke [et al.] // *J. Clin. Pathol.* – 2000. – Vol. 53, № 10. – P. 778-783.
16. Matsuura E.A. family with probable autosomal dominant bulbospinal muscular atrophy with gynecomastia / E. Matsuura, Y. Hokezu, M. Nakagawa // *Rinsho Shinkeigaku.* – 1999. – Vol. 39, № 11. – P. 1135-1137.
17. Wilson J.D., Roehrbom C. Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts / J.D. Wilson, C. Roehrbom // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 12. – P. 4324-4331.
18. Sader M.A. Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone / M.A. Sader, R.J. McCredie, K.A. Griffiths // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* – 2001. – Vol. 54, № 2. – P. 175-181.
19. Aguirre M.A. Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment / M.A. Aguirre, A. Velez, M. Romero, E. Collemtes // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29, № 8. – P. 1793-1794.

20. Hugues F.C. Drug-induced gynaecomastia / F.C. Hugues, C. Gourlot, C. Le Jeune // *Ann. Med. Interne (Paris)*. – 2000. – Vol. 151, № 1. – P. 10-17.
21. O'Sullivan A.J. Anabolic-androgenic steroids: medical assessment of present, past and potential users / A.J. O'Sullivan, M.C. Kennedy, J.H. Casey [et al.] // *Med. J. Aust.* – 2000. – Vol. 173, № 6. – P. 323-327.
22. de Luis D.A. Anabolic steroids and gynecomastia. Review of the literature / D.A. de Luis, R. Aller, L.A. Cuellar // *An. Med. Interna.* – 2001. – Vol. 18, № 9. – P. 489-491.
23. Calzada L. Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid- dependent gynecomastia / L. Calzada, J. Torres-Calleja, J.M. Martinez, N. Pedron // *Life Sci.* – 2001. – Vol. 69, № 13. – P. 1465-1469.
24. Collazos J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus / J. Collazos, S. Ibarra, E. Martinez, J. Mayo // *HIV Clin. Trials.* – 2002. – Vol. 3, № 2. – P. 133-138.
25. Pantanowitz L. Pathology of the breast associated with HIV/AIDS / L. Pantanowitz, J.L. Connolly // *Breast J.* – 2002. – Vol. 8, № 4. – P. 234-243.
26. Franco A. Experience at a branch center of the National HIV Protease Inhibitor Registry / A. Franco, L. Aprea, A. Geraci [et al.] // *Infez. Med.* – 2001. – Vol. 9, № 3. – P. 170-175.
27. Qazi N. Diagnosis and management of male breast enlargement in patients with HIV/AIDS / N. Qazi, J. Morlese, D.M. King // *AIDS Read.* – 2000. – Vol. 10, № 12. – P. 703-708.
28. Giordano S.H. Breast Cancer in Men / S.H. Giordano, A.U. Buzdar, G.N. Hortobagyi // *Ann. Intern. Med.* – 2002. – Vol. 137, № 8. – P. 678-687.
29. Meguerditchian A.N. Male breast carcinoma / A.N. Meguerditchian, M. Falardeau, G. Martin // *Can. J. Surg.* – 2002. – Vol. 45, № 4. – P. 296-302.
30. Olsson H. Male gynecomastia and risk for malignant tumours-a cohort study / H. Olsson, A. Bladstrom, P. Aim // *BMC Cancer.* – 2002. – Vol. 2, № 1. – P. 26.
31. Pensler J.M. Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia / J.M. Pensler, B.L. Silverman, J. Sanghavi [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2000. – Vol. 106, № 5. – P. 1011-1013.
32. Daniels I.R. Testicular tumours presenting as gynaecomastia / I.R. Daniels, G.T. Layer // *Eur. J. Surg.* – 2001. – Vol. 167, № 12. – P. 885-892.
33. Siddiqui M.T. Breast masses in males: multi-institutional experience on fine-needle aspiration / M.T. Siddiqui, M.F. Zakowski, R. Ashfaq, S.Z. Ali // *Diagn. Cytopathol.* – 2002. – Vol. 26, № 2. – P. 87-91.
34. Rosen D.S. Question From the Clinician: Adolescent Gynecomastia / D.S. Rosen // *Pediatr. Rev.* – 2003. – Vol. 24, № 9. – P. 317-319.
35. Kauf E. Gynecomastia in childhood. Pathological causes unusual but serious / E. Kauf // *Fortschr Med.* – 1998. – Vol. 116, № 35-36. – P. 23-26.
36. Lazala C. Pubertal gynecomastia / C. Lazala, P. Saenger // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 15, № 5. – P. 553-560.
37. Bergada I. Serum inhibin B concentration in a prepubertal boy with gynecomastia and Peutz-Jeghers syndrome / I. Bergada, K. Del Toro, O. Katz [et al.] // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2000. – Vol. 13, № 1. – P. 101-103.
38. Watanabe T. Estrogen secreting adrenal adenocarcinoma in an 18-month-old boy: aromatase activity, protein expression, mRNA and utilization of gonadal type promoter / T. Watanabe, T. Yasuda, H. Noda [et al.] // *Endocr. J.* – 2000. – Vol. 47, № 6. – P. 723-730.
39. Gunhan-Bilgen I. Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features / I. Gunhan-Bilgen, H. Bozkaya, E.E. Ustun, A. Memis // *Eur. J. Radiol.* – 2002. – Vol. 43, № 3. – P. 246-255.
40. Shoker B.S. Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast / B.S. Shoker, C. Jarvis, D.R. Sibson [et al.] // *J. Pathol.* – 1999. – Vol. 188, № 3. – P. 237-244.
41. Sasano H. Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study / H. Sasano, M. Kimura, S. Shizawa [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – Vol. 81, № 8. – P. 3063-3067.
42. Gill K. Overexpression of aromatase in transgenic male mice results in the induction of gynecomastia and other biochemical changes in mammary glands / K. Gill, N. Kirma, R.R. Tekmal // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 77, № 1. – P. 13-18.
43. Li X. Mammary gland development in transgenic male mice expressing human P450 aromatase / X. Li, A. Warri, S. Makela [et al.] // *Endocrinology.* – 2002. – Vol. 43, № 10. – P. 4074-4083.

44. Mandava U. Aromatase overexpression transgenic mice model: cell type specific expression and use of letrozole to abrogate mammary hyperplasia without affecting normal physiology / U. Mandava, N. Kirma, R.R. Tekmal // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* – 2001. – Vol. 79, № 1-5. – P. 27-34.
45. Dobs A.S. Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Permeation-Enhanced Testosterone Transdermal System in Comparison with Bi-Weekly Injections of Testosterone Enanthate for the Treatment of Hypogonadal Men / A.S. Dobs, A.W. Meikle, S. Arver [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1999. – Vol. 84, № 10. – P. 3469-3478.
46. Gambacorti-Passerini C. Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib / C. Gambacorti-Passerini, L. Tomaghi, F. Cavagnini [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 361, № 9373. – P. 1954-1956.
47. Chowdhury A.R. Effect of pharmacological agents on male reproduction / A.R. Chowdhury // *Adv. Contracept. Deliv. Syst.* – 1987. – Vol. 3, № 4. – P. 347-352.
48. Brody S.A. Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen / S.A. Brody, D.L. Loriaux // *Endocr. Pract.* – 2003. – Vol. 9, № 5. – P. 370-375.
49. Fellner E.I. Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream / E.I. Fellner, P.C. White // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 105, № 4. – P. 55.
50. Satoh T. Studies on the Interactions between Drug and Estrogen. II. On the Inhibitory Effects of 29 Drugs Reported to Induce Gynecomastia on the Oxidation of Estradiol at C-2 or C-17 / T. Satoh, H. Munakata, K. Fujita // *Biol. Pharm. Bull.* – 2003. – Vol. 26, № 5. – P. 695-700.
51. Forloni F. Pituitary prolactin-secreting macroadenoma combined with bilateral breast cancer in a 45-year-old male / F. Forloni, M. Giovilli, C. Peci [et al.] // *J. Endocrinol. Invest.* – 2001. – Vol. 24, № 6. – P. 454-459.
52. Rosato F. Hyperprolactinemia: from diagnosis to treatment / F. Rosato, P. Garofalo // *Minerva Pediatr.* – 2002. – Vol. 54, № 6. – P. 547-552.
53. Ballerini P. Hormones in male breast cancer / P. Ballerini, C. Recchione, A. Cavalleri [et al.] // *Tumori.* – 1990. – Vol. 76, № 1. – P. 26-28.
54. Volm M.D. Male breast cancer / M.D. Volm // *Curr. Treat. Options Oncol.* – 2003. – Vol. 4, № 2. – P. 159-164.

## **RISK FACTORS, ROLE OF STEROID HORMONES AND THEIR RECEPTORS IN DEVELOPMENT OF THE GYNECOMASTIA**

*Vovchuk I.L.*

*Odessa National University of I.I. Mechnikov, Odessa, Ukraine  
E-mail: irvov@mail.ru*

In the review data of literature on the frequency of occurrence, risk factors and a role of steroid hormones and their endogenic receptors in development of a gynecomastia in men are generalized.

Gynecomastia – a benign tumor of chest gland at men. Frequency of occurrence of a gynecomastia of chest gland at men makes 32,0–87,3 % among other good-quality new growths at men and is most widespread in pubertatny age and in an andropause. The most widespread is the idiopathic form of a gynecomastia which is connected with age by frustration of endocrine system, action of medicinal preparations, a hypogonadism, other accompanying diseases and which meets at men at pubertate age and in an andropause. The probability of development of an idiopathic gynecomastia increases with increase in body weight and thickness of a hypodermic fatty layer.

Risk factors of development of a gynecomastia in men are: puberty age, testicular frustration, action of medicinal preparations, increase in body weight and thickness of a

hypodermic fatty layer, trisomy 4 chromosomy, Klyaynfelter's syndrome, ratios of androgens and estrogen. The gynecomastia can be caused by diseases: giperprolaktinemia, complete and tolerance to androgens, deficiency of a 17-hydroksysteroid-reductase, castration, treatment by high doses of oestradiol, an anti-estrogen, neuroleptics and anabolics. The gynecomastia meets at 21-52% of the athletes using steroid anabolics and the probability of development of a tumor is higher at the chronic use of high doses of anabolics.

At a gynecomastia a proliferation of ER+ of cages is observed, the increase in a share of cages, at the same time which expressing ER and a factor of a proliferation of Ki67 is noted. The high maintenance of ER correlates with low the maintenance of an estrogen, as well as at women in the period of a postmenopause. High degree of positivity of a gynecomastia on receptors of steroid hormones is observed at an induction of synthesis, or at the intensive use of these hormones. Can be the cause of development of ER+ of a gynecomastia or tolerance to androgens, or violation of a ratio between an estrogen and androgens.

At patients with not an idiopathic gynecomastia in blood serum the content of the free testosterone, luteinizing and/or folliculle-stimulating hormones is lowered and the maintenance of an estrogen and prolactinum is raised. In tumoral fabric the maintenance of steroid hormones that leads to an estrogen stimyleting proliferation of cells of tumor increases.

The idiopathic gynecomastia is not bound to risk of malignant regeneration of chest gland in the first two years after emergence. The gynecomastia accompanying Klyaynfelter's syndrome is bound to high risk of a malignancy.

**Keywords:** gynecomastia, tumor, hormones, blood serum, mamalian gland.

#### References

1. Rogers S., Day C.A., Fox S.B. Expression of cathepsin D and estrogen receptor in male breast carcinoma, *Hum. Pathol.*, **24**, 2 (1993).
2. Ersoz H., Onde M. E., Terekeci H., Kurtoglu S., Tor H., Causes of gynaecomastia in young adult males and factors associated with idiopathic gynaecomastia, *Int. J. Androl.*, **25**, 5 (2002).
3. Geschickter C.F., Lewis D., Hartman C.G., Tumors of the breast related to the oestrin hormone, *Am. J. Cancer.*, **21** (1934).
4. Rapetti S., Francia G., Iacono C., Martignoni G., Contessi G., Brunelli M, Galvanin F., Serio G., An unusual case of Cushing's syndrome due to ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, *Chir. Ital.*, **55**, 2 (2003).
5. Cavailles V., Augereau P., Garcia M., Rochefort H., Estrogens and growth factors induce the mRNA of the 52 K-pro-cathepsin D secreted by breast cancer cells, *Nucl. Acids Res.*, **16**, 5 (1989).
6. Mathur R., Braunstein G.D., Gynecomastia: pathomechanisms and treatment strategies, *Horm. Res.*, **48**, 3 (1997).
7. Delgrange E., Mailer D., Donckier J., Toumiaire J., Influence of age on the clinical presentation of prolactinomas in male patients, *Gerontology.*, **45**, 3 (1999).
8. Braunstein G.D., Aromatase and gynecomastia, *Endocr. Relat. Cancer.*, **6**, 2 (1999).
9. Sher E.S., Migeon C.J., Berkovitz G.D., Evaluation of boys with marked breast development at puberty, *Clin. Pediatr. (Phila.)*, **37**, 6 (1998).
10. Kuhn J.M., Cosecretion of estrogen and inhibin B by a feminizing adrenocortical adenoma: impact on gonadotropin secretion, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 5 (2002).
11. Piolat C., Dyon J. F., Chavanis N., Jacquier C., Durand C., Pasquier D., Testicular Leydig cell hyperplasia in children, *Prog. Urol.*, **13**, 1 (2003). – P. 110-114.
12. Venara M., Rey R., Bergada I., Mendilaharsu H., Campo S., Chemes H., Sertoli cell proliferations of the infantile testis: an intratubular form of Sertoli cell tumor?, *Am. J. Surg. Pathol.*, **25**, 10 (2001).
13. Weinstein S. P., Conant E. F., Orel S. G., Lawton T. J., Acs G., Diabetic mastopathy in men: imaging findings in two patients, *Radiology.*, **219**, 3 (2001).

14. Burhano R. R., Neto J. B., Philbert P., Lemos J. A., Bahia M., Casartelli C., Trisomy 4 in a case of gynecomastia, *Cancer Genet. Cytogenet.*, **117**, 2 (2000).
15. Shoker B. S., Jarvis C., Clarke R. B., Anderson E., Munro C., Davies M. P. A., Sibson D. R., Sloane J. P., Abnormal regulation of the oestrogen receptor in benign breast lesions, *J. Clin. Pathol.*, **53**, 10 (2000).
16. Matsuura E., Hokezu Y., Nakagawa M., Arimura H., Nagamatsu K., A family with probable autosomal dominant bulbospinal muscular atrophy with gynaecomastia, *Rinsho Shinkeigaku.*, **39**, 11 (1999).
17. Wilson J.D., Roehrbom C., Long-term consequences of castration in men: lessons from the Skoptzy and the eunuchs of the Chinese and Ottoman courts, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 12 (1999).
18. Sader M. A., McCredie R. J., Griffiths K. A., Wishart S. M., Handelsman D. J., Celemajer D. S., Oestradiol improves arterial endothelial function in healthy men receiving testosterone, *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, **54**, 2 (2001).
19. Aguirre M.A., Velez A., Romero M., Colicmtes E., Gynecomastia and sexual impotence associated with methotrexate treatment, *J Rheumatol.*, **29**, 8 (2002).
20. Hugues F.C., Gourlot C., Le Jeunne C. Drug-induced gynaecomastia, *Ann. Med. Interne (Paris)*, **151**, 1 (2000).
21. O'Sullivan A. J., Kennedy M. C, Casey J. H., Day R. O., Corrigan B., Wodak A. D., Anabolic-androgenic steroids: medical assessment of present, past and potential users, *Med. J. Aust.*, **173**, 6 (2000).
22. de Luis D. A., Aller R., Cuellar L. A., Terroba C., Romero E., Anabolic steroids and gynecomastia., *Review of the literature, An. Med. Interna.*, **18**, 9 (2001).
23. Calzada L., Torres-Calleja J., Martinez J.M., Pedron N., Measurement of androgen and estrogen receptors in breast tissue from subjects with anabolic steroid- dependent gynecomastia, *Life Sci.*, **69**, 13 (2001).
24. Collazos J., Ibarra S., Martinez E., Mayo J. Serum prolactin concentrations in patients infected with human immunodeficiency virus HIV, *Clin. Trials.*, **3**, 2 (2002).
25. Pantanowitz L., Connolly J.L., Pathology of the breast associated with HIV/AIDS, *Breast J.*, **8**, 4 (2002).
26. Franco A., Aprea L., Geraci A., Manzillo E., Pizzella T., Simioli F., Mongirulli A., Izzo CM., Experience at a branch center of the National HIV Protease Inhibitor Registry, *Infez. Med.*, **9**, 3 (2001).
27. Qazi N., Morlese J., King D. M, Ahmad R., Nelson M., Diagnosis and management of male breast enlargement in patients with HIV/AIDS, *AIDS Read.*, **10**, 12 (2000).
28. Giordano S.H., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N. Breast Cancer in Men, *Ann. Intern. Med.*, **137**, 8 (2002).
29. Meguerditchian A.N., Falardeau M., Martin G., Male breast carcinoma, *Can. J. Surg.*, **45**, 4 (2002).
30. Olsson H., Bladstrom A., Aim P. Male gynecomastia and risk for malignant tumours-a cohort study, *BMC Cancer.*, **2**, 1 (2002).
31. Pensler J. M., Silverman B. L., Sanghavi J., Goolsby C., Speck G., Brizio-Molteni L., Molteni A., Estrogen and progesterone receptors in gynecomastia, *Plast. Reconstr. Surg.*, **106**, 5 (2000).
32. Daniels I.R., Laver G.T., Testicular tumours presenting as gynaecomastia, *Eur. J. Surg.*, **167**, 12 (2001).
33. Siddiqui M.T., Zakowski M.F., Ashfaq R., Ali S.Z., Breast masses in males: multi-institutional experience on fine-needle aspiration, *Diagn. Cytopathol.*, **26**, 2 (2002).
34. Rosen D.S., Question From the Clinician: Adolescent Gynecomastia, *Pediatr. Rev.*, **24**, 9 (2003).
35. Kauf E., Gynecomastia in childhood. Pathological causes unusual but serious, *Fortschr Med.*, **116**, 35-36 (1998).
36. Lazala C., Saenger P., Pubertal gynecomastia, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **15**, 5 (2002).
37. Bergada I., Del Toro K., Katz O., Chemes H., Campo S., Serum inhibin B concentration in a prepubertal boy with gynecomastia and Peutz-Jeghers syndrome, *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, **13**, 1 (2000).
38. Watanabe T., Yasuda T., Noda H., Wada K., Kazukawa I., Someya T., Minamitani K., Minagawa M, Wataki K., Matsunaga T., Ohnuma N., Kohno Y, Harada N., Estrogen secreting adrenal adenocarcinoma in an 18-month-old boy: aromatase activity, protein expression, mRNA and utilization of gonadal type promoter, *Endocr. J.*, **47**, 6 (2000).
39. Gunhan-Bilgen I., Bozkaya H., Ustun E.E., Memis A., Male breast disease: clinical, mammographic, and ultrasonographic features, *Eur. J. Radiol.*, **43**, 3 (2002).
40. Shoker B. S., Jarvis C., Sibson D. R, Walker C., Sloane J. P., Oestrogen receptor expression in the normal and pre-cancerous breast, *J. Pathol.*, **188**, 3(1999).
41. Sasano H., Kimura M., Shizawa S., Kimura N., Nagura H., Aromatase and steroid receptors in gynecomastia and male breast carcinoma: an immunohistochemical study, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81**, 8 (1996).

42. Gill K., Kirma N., Tekmal R.R., Overexpression of aromatase in transgenic male mice results in the induction of gynecomastia and other biochemical changes in mammary glands, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **77**, 1 (2001).
43. Li X., Warri A., Makela S., Ahonen T., Streng T., Santi R., Poutanen M., Mammary gland development in transgenic male mice expressing human P450 aromatase, *Endocrinology.*, **43**, 10 (2002).
44. Mandava U., Kirma N., Tekmal R.R., Aromatase overexpression transgenic mice model: cell type specific expression and use of letrozole to abrogate mammary hyperplasia without affecting normal physiology, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **79**, 1-5 (2001).
45. Dobs A. S., Meikle A. W, Arver S., Sanders S. W., Caramelli K. E., Mazer N. A., Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Permeation-Enhanced Testosterone Transdermal System in Comparison with Bi-Weekly Injections of Testosterone Enanthate for the Treatment of Hypogonadal Men, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **84**, 10 (2001).
46. Gambacorti-Passerini C., Tomaghi L., Cavagnini F., Rossi P., Pecori-Giraldi F., Mariani L., Cambiaghi N., Pogliani E., Comeo G., Gnessi L., Gynaecomastia in men with chronic myeloid leukaemia after imatinib, *Lancet.*, **361**, 9373 (2003).
47. Chowdhury A.R., Effect of pharmacological agents on male reproduction, *Adv. Contracept. Deliv. Syst.*, **3**, 4 (1987).
48. Brody S.A., Loriaux D.L. Epidemic of gynecomastia among haitian refugees: exposure to an environmental antiandrogen, *Endocr. Pract.*, **9**, 5 (2003).
49. Fellner E.I., White P.C., Prepubertal gynecomastia: indirect exposure to estrogen cream, *Pediatrics.*, **105**, 4 (2000).
50. Satoh T., Munakata H., Fujita K., Itoh S., Itoh S., Kamataki T., Yoshizawa I., Studies on the Interactions between Drug and Estrogen. II. On the Inhibitory Effects of 29 Drugs Reported to Induce Gynecomastia on the Oxidation of Estradiol at C-2 or C-17, *Biol. Pharm. Bull.*, **26**, 5 (2003).
51. Forloni F., Giovilli M., Pecis C., Bortolani E., Preziosi A., Barzaghi M. E., Corti D., Beck-Peccoz P., Pituitary prolactin-secreting macroadenoma combined with bilateral breast cancer in a 45-year-old male, *J. Endocrinol. Invest.*, **24**, 6 (2001).
52. Rosato F., Garofalo P., Hyperprolactinemia: from diagnosis to treatment, *Minerva Pediatr.*, **54**, 6 (2002).
53. Ballerini P., Recchione C., Cavalleri A., Moneta R., Saccozzi R., Sereeto G., Hormones in male breast cancer, *Tumori.*, **76**, 1 (1990).
54. Volm M.D., Male breast cancer, *Curr. Treat. Options Oncol.*, **4**, 2 (2003).

Поступила в редакцию 28.10.2014 г.