

УДК 618.19:616-006

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ильтинбаева Х.И., Курманова С.А.

Научные руководители: Князева О.А., Саптарова Л.М.

*ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет,
Уфа, e-mail: ihadiya@mail.ru*

Рак молочной железы – злокачественная опухоль железистой ткани молочной железы. В мире это наиболее частая форма рака среди женщин, поражающая в течение жизни от 1/13 до 1/9 женщин в возрасте от 13 до 90 лет. Химические канцерогены как полициклические ароматические углеводороды (бензопирен, диметилбензантрацен), ароматические амины, нитрозамины, алкилирующие агенты, природные вещества (дактиномицин, афлатоксин В1), неорганические вещества (хром, бериллий, асбест, свинец, кадмий). Рост и развитие клетки в нормальных и опухолевых линиях начинаются с воздействия на клетку факторов роста (ФР). ФР вызывают фосфорилирование белков либо непосредственно при взаимодействии с рецептором, являющимся тир-ПК-азой (ИФР-1, ИФР-2, инсулин), либо за счет включения аденилатциклазного или фосфатидилинозитольного каскадов и активации протеинкиназ. Метаболиты эстрогенов могут напрямую вызывать повреждения ДНК. Подтвержден неблагоприятный вклад оральной контрацепции и гормональной заместительной терапии. Фактором развития РМЖ является также наследственная предрасположенность.

Ключевые слова: рак, молочная железа, гормоны.

BIOCHEMICAL ASPECTS OF THE DEVELOPMENT OF BREAST CANCER

Iltinbaeva K.I., Kurmanova S.A.

Scientific advisers: Knyazeva O.A., Saptarova L.M.

Bashkir state medical University, Ufa, e-mail: ihadiya@mail.ru

Breast cancer is a malignant tumor of glandular tissue of the breast. In the world this is the most common form of cancer among women, striking for life from 1/13 to 1/9 of women in the age from 13 till 90 years. Chemical carcinogens like polycyclic aromatic hydrocarbons (benzopyrene, dimethylbenzanthracene), aromatic amines, nitrosamines, alkylating agents, natural substances (dactinomycin, aflatoxin B1), Inorganics (chromium, beryllium, asbestos, lead, cadmium). The growth and development of cells in normal and tumor lines begin with the effects on cell growth factors (GF). FR cause protein phosphorylation either directly interact with the receptor are Tyr-PC-Asa (IGF-1, IGF-2, insulin) or through the inclusion of adenylate cyclase or phosphatidylinositol cascades and the activation of protein kinases. Metabolites of estrogen can directly cause DNA damage. Confirmed adverse contribution of oral contraception and hormonal replacement therapy. The factor in the development of breast cancer is also a genetic predisposition.

Keywords: cancer, breast, hormones.

Рак молочной железы (РМЖ) является серьезной медицинской и социальной проблемой для большинства развитых стран мира. Несмотря на значительные достижения последних 25 лет в понимании биологических и клинических заболеваний, а также кардинальные изменения в подходе к лечению, проблема продолжает оставаться высокоактуальной [6].

Что сегодня известно о причинах и механизмах развития рака молочной железы? Молочная железа является гормонально-зависимым органом: как нормальное ее развитие и функция, так и возникновение патологических изменений в ней, происходят под влиянием определенных гормонов [1]. При этом развитие рака молочной железы связано не столько с увеличением или уменьшением концентрации отдельных гормонов в крови, сколько с нарушением ритма их выделения, с изменениями в нормальном соотношении

этих гормонов в организме, с нарушением гормональной регуляции биохимических процессов в клетках и тканях молочной железы. Эти дисгормональные расстройства, как правило, протекают незаметно для больных, но могут держаться годами.

Канцерогенез – это многоступенчатый процесс накопления изменений в геноме клеток, приводящий к появлению асоциальных клеток, характеризующихся морфологическим, функциональным, биохимическим атипизмом, автономным ростом, «ускользанием» клеток от гуморальных и нервных влияний [2].

Представления о молекулярно-клеточных механизмах онкогенной трансформации клеток претерпели значительную эволюцию на протяжении ряда последних десятилетий.

Как известно, иницирующими факторами малигнизации клеток различной мор-

фофункциональной организации являются разнообразными по природе канцерогены химической, физической, биологической природы, в том числе вирусы, гормоны и генотоксические продукты их метаболизма. Рассмотрим подробнее негенетические аспекты канцерогенеза [6].

На сегодняшний день известны такие химические канцерогены как полициклические ароматические углеводороды (бензопирен, диметилбензантрацен), ароматические амины, нитрозамины, алкилирующие агенты, природные вещества (дактиномицин, афлатоксин В1), неорганические вещества (хром, бериллий, асбест, свинец, кадмий) [3].

В печени большинство из этих веществ проканцерогены – соединения, не взаимодействующие с генетическим аппаратом клеток. После дополнительной метаболической модификации они превращаются в канцерогены, способные реагировать с молекулами нуклеиновых кислот и белков, нарушать работу регуляторных механизмов клеток и вызывать рост опухолей. Трансформация клеток под действием канцерогенов получила название химического канцерогенеза [2].

Роль гормонов и факторов роста в развитии опухолей

Рост и развитие клетки в нормальных и опухолевых линиях начинаются с воздействия на клетку факторов роста (ФР). Взаимодействуя с рецепторами, расположенными на поверхности клеток, или с внутриклеточными рецепторами, они стимулируют в клетке каскад событий, приводящих к активации генов, ответственных за синтез белков, обеспечивающих рост и деление клеток [3].

Действие факторов роста на клетку

ФР связываются с рецепторами либо на поверхности мембраны, либо внутри клетки. А – ФР вызывают фосфорилирование белков либо непосредственно при взаимодействии с рецептором, являющимся тир-ПК-азой (ИФР-1, ИФР-2, инсулин), либо за счет включения аденилатциклазного или фосфатидилинозитольного каскадов и активации протеинкиназ. Фосфорилированные белки активируют транскрипционные факторы, вызывающие синтез новых мРНК и белков. Б – ФР входит в клетку, в комплексе с внутриклеточным рецептором поступает в ядро, активируя транскрипцию генов, стимулирующих рост клетки. Гены, которые кодируют ФР (I), белки-рецепторы (II),

трансдукторы сигналов (III) и транскрипционные факторы (IV), называют протоонкогенами. При изменении структуры I, II, III, IV протоонкогены становятся онкогенами и вызывают аномальный рост: 1 – G-белок; 2 – ферменты, синтезирующие вторичные посредники: аденилатциклаза, фосфолипаза C, гуанилатциклаза [4].

Пролиферативный эффект эстрогенов на эпителий молочной железы описан более 10 лет назад. Но только недавно оказалось, что это не единственный механизм их воздействия: оказывается, некоторые метаболиты эстрогенов могут напрямую вызывать повреждение ДНК. Считается, что в среднем для превращения нормальной клетки в опухольную требуется от трех до семи независимых случайных событий. Эстрогены принимают участие в канцерогенезе и являются обязательным элементом развития рака молочной железы, они обеспечивают развитие и рост поврежденной клетки [5].

В некоторых случаях эстрогенную перегрузку (раннее менархе или поздняя менопауза), по крайней мере, частично можно объяснить генетической вариабельностью. Однако обычно источником гиперэстрогемии являются факторы, имеющие отношение к современному образу жизни: малое количество родов, поздние первые роды, ограничение продолжительности кормления грудью, переедание и недостаток физической нагрузки и т. д. Неблагоприятный вклад оральной контрацепции и гормональной заместительной терапии был неоднократно подтвержден, но полного единодушия в этом вопросе до сих пор нет [4]. Роль экзогенных эндокринных дизрупторов в настоящее время также в процессе изучения. Результаты исследований связи диетических добавок и риска рака также оказались неубедительными. Вопреки убеждению некоторых пациентов, психологический стресс не ассоциирован с РМЖ. Недавние сообщения свидетельствуют о связи между травмами молочной железы и последующим развитием рака. Предметом оживленной дискуссии какое-то время являлся вопрос о вирусной природе некоторых РМЖ, однако, в результате, ученые склонились дать отрицательный ответ на этот вопрос [1]. Вторая группа факторов, предрасполагающих к РМЖ – это факторы, опосредующие дефицит средств поддержания геномной стабильности. Отметим две линии аргументов: во-первых, все известные гены предрасположенности к РМЖ задействованы в распознавании или репарации повреждений ДНК. Во-вторых,

существуют очень убедительные исследования, которые демонстрируют связь между риском РМЖ и конститутивной хромосомальной нестабильностью [5].

Заключение

Анализ этиологической и молекулярной гетерогенности РМЖ служит основой для лучшего понимания механизмов канцерогенеза и опухолевой прогрессии. Однако оживленные дискуссии вокруг молекулярной таксономии РМЖ направлены не столько на развитие описательного аспекта этой классификации, сколько на то, чтобы оптимальным образом внедрить достижения молекулярной таксономии в стандарты лечения больных [6]. Современный клиницист, принимая решение о выборе терапии, все чаще нуждается в информации о молекулярно-биологических особенностях данной опухоли, свойствах генома

раковой клетки, работе репаративных систем, апоптоза, активации сигнальных каскадов. Таким образом, молекулярная классификация и анализ паттернов экспрессии становится мощным инструментом индивидуализации терапии и предсказания ее эффективности.

Список литературы

1. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 4-1. – С. 146;
2. В. Левшин. Журнал «Вместе против рака», 1999, С. 14;
3. Clemons M. and Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344. – P. 276.
4. Gerber B. et al. Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer // Breast Cancer Res. Treat. – 2003. – Vol.79. – P. 265.
5. McPherson K. et al. ABC of breast diseases. Breast cancer epidemiology, risk factors, and genetics // Brit. Med. J. – 2000. – Vol.321. – P. 628 – 634.
6. Рак молочной железы – Куликов Е.П. – Учебное пособие С. 10 – 15