

УДК 618.19-084:615.25.03

*A.H. Sabirov¹, N.M. Fedorov¹, A.A. Shain¹, A.A. Vazhenina², V.G. Bychkov¹***THE APPROACHES TO PREVENTIVE MAMMOLOGY**¹ *Tumen Medical Academy*² *Salekhard Regional Hospital***ABSTRACT**

We have examined the expression of epidermal growth factor receptor (EGFR), vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR), estrogens metabolites 2(ONE-1) and 16(αONE-1), human papiloma virus (HPV) 16 and 18 and DNA diagnostics using blood plasma before, during and after treatment with indinol of women suffered from chronic cystic mastitis. We have observed that Indinol Normalized genetic status of patients.

Key words: Chronic cystic mastitis, indinol.

A.X. Сабиров¹, Н.М. Федоров¹, А.А. Шайн¹, А.А. Важенина², В.Г. Бычков^{1}***ПОДХОДЫ К ПРЕВЕНТИВНОЙ МАММОЛОГИИ**¹ *ГОУ ВПО «Тюменская медицинская академия»*² *Салехардская окружная больница***РЕЗЮМЕ**

У женщин, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией, провели исследование уровней рецепторов эпидермального (EGFR) и сосудистого эндотелиального факторов роста (VEGFR), метаболитов эстрогенов 2(ONE-1) и 16(αONE-1), ВПЧ 16, 18, ДНК-диагностику по плазме крови до лечения, в ходе лечения препаратом индинол и после полных курсов лечения. Применение индинола приводит к нормализации молекулярно-генетического статуса пациенток.

Ключевые слова: фиброзно-кистозная мастопатия, индинол.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достижения и успехи последних лет в области диагностики и лечения злокачественных новообразований, растет заболеваемость и смертность от этих причин. Особенно это касается злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы (молочная железа, шейка матки, тело матки, яичники) [1].

В связи с этим становится актуальной проблема профилактики и превентивного лечения предраковых заболеваний этих органов.

Клиническим проявлениям рака предшествуют многочисленные нарушения в физиологии клетки, т.е. совокупности процессов, превращающих нормальные клетки в трансформированные. Одними из главных

предшественников опухолевой трансформации являются гиперпластические или пролиферативные процессы, а неконтролируемое клеточное деление приводит к развитию рака. Поэтому мы должны диагностировать эти процессы на ранних стадиях, останавливать их развитие, чтобы не допустить превращения в злокачественные новообразования [2].

На сегодняшний день установлены молекулярные механизмы возникновения злокачественных новообразований молочной железы и других гормонзависимых опухолей человека [3–5].

Первый путь — эстрогензависимый механизм, когда эстроген через пути сигнальной трансдукции попадает в ядро и стимулирует через фактор ядерной транскрипции NF-κB экспрессию так называемых

*Сабиров Ахат Халимович — доцент кафедры онкологии; sabirov58@mail.ru

Федоров Николай Михайлович — доцент кафедры онкологии; тел: 8 3452 749556

Шайн Айзик Абрамович — профессор кафедры онкологии; тел: 8 3452 748182

Важенина Алена Александровна — главный онколог ЯНАО, г. Салехард; тел: 8 9048740851

Бычков Виталий Григорьевич — д. мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патанатомии; тел: 8 3452 203504

эстрогензависимых генов (рис. 1). К ним относятся прежде всего рецептор к эпидермальному фактору роста *EGFR*, фактор роста кератиноцитов *KGF*, циклинзависимая киназа *CDK*, фактор роста эндотелия сосудов *VEGF* и множество других белков. Далее появляются мутации *p-21*; *p-53*; гиперметилирование промоторной зоны гена *p-16*. Все эти белки повышают чувствительность клеток молочной железы к факторам, индуцирующим гиперпластические процессы. В случае, если в организме женщины имеется повышенное содержание одного из метаболитов эстрогенов, а именно 16α -гидроксистерона (16α ONE-1), эти процессы многократно усиливаются. Именно поэтому повышенное содержание $16(\alpha$ ONE-1) в настоящее время рассматривается как фактор риска рака молочной железы.

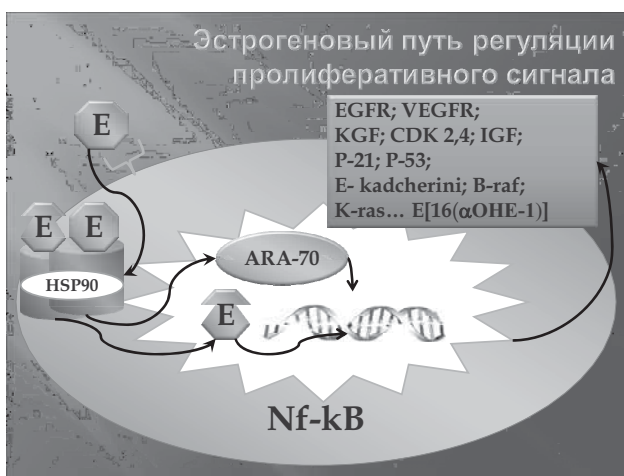


Рис. 1. Эстрогеновый путь регуляции пролиферативного сигнала

Второй путь — цитокиновый путь регуляции связан с фактором некроза опухоли ($TNF\alpha$) и про-тивовоспалительными интерлейкинами IL6; IL8 (рис. 2). В больших концентрациях этот цитокин ($TNF\alpha$) активирует проапоптотические (рецептор-опосредованные) сигнальные каскады, то есть останавливает процессы клеточного деления и вызывает физиологическую гибель клеток. Однако в малых дозах он действует как фактор выживания и пролиферации. При этом стимулируется активность циклооксигеназы-2 (COX-2) — основного фермента, участвующего в биосинтезе простагландинов (PGE-2). Последние являются активаторами ядерного фактора NFkB, который включает экспрессию генов эпидермального роста (*EGFR*), фактора роста кератиноцитов (*KGF*), циклинзависимой киназы (*CDK*), фактора роста эндотелия (*VEGF*). Все эти белки стимулируют клеточное деление.

И, наконец, третий путь, через который происходит активация клеточного деления в молочных железах, — это сигнальные каскады, стимулируемые ростовыми факторами (рис. 3). Для опухолей молочной железы, а также шейки, тела матки и яичников это чаще всего эпи-

дермальный фактор роста (*EGFR*), который способен активировать ядерный фактор NF-кв и через него стимулировать пролиферацию и клеточное деление.

Возможно ли каким-то образом прервать патологический сигнал от ростовых факторов, эстрогена и цитокинов, чтобы не запускать активацию фактора ядерной транскрипции и безудержное клеточное деление? Учитывая патогенез в формировании фиброзно-кистозной мастопатии, нужен препарат, который воздействует на все эти звенья. Из литературных источников и сообщений в научной печати известны работы д-ра мед. наук профессора Н.И. Рожковой и д-ра биол. наук профессора В.И. Киселева, посвященные препарату индинол при лечении фиброзно-кистозной мастопатии [4; 6].

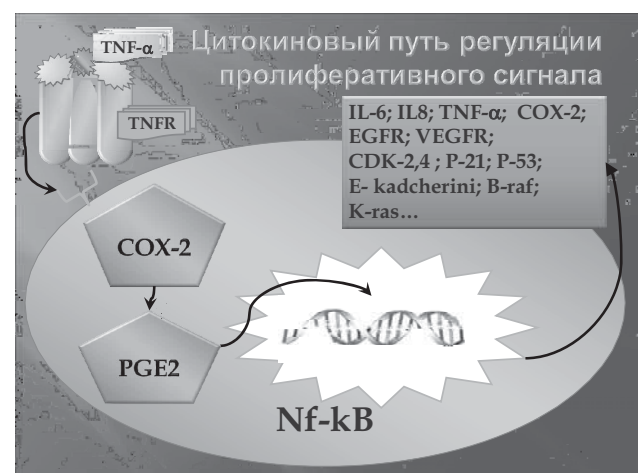


Рис. 2. Цитокиновый путь регуляции пролиферативного сигнала



Рис. 3. Механизм регуляции пролиферативного сигнала ростовыми факторами

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Мы исследовали уровни рецепторов эпидермального (*EGFR*) и сосудистого эндотелиального факторов роста (*VEGFR*), метаболитов эстрогенов $2(ONE-1)$ и $16(\alpha ONE-1)$, ПЦР на ВПЧ 16, 18; провели ДНК-

диагностику по плазме крови женщин, страдающих фиброзно-кистозной мастопатией (ФКМ) (n=25) до лечения, в ходе лечения и после полных курсов лечения.

В группы с ФКМ (n=25) вошли женщины с доказанной цитологическим, маммологическим и ультразвуковым исследованиями в возрасте 30 – 55 лет. У всех пациенток болезнь сопровождалась болевыми ощущениями, особенно перед началом менструаций, уплотнением молочных желез и их набуханием. При пальпации определялись плотные, диффузно расположенные узлы и тяжесть в ткани молочных желез, мелкая зернистость. В анамнезе у больных имели место хронические заболевания: эрозия, полипы шейки матки, фибромиома матки.

На маммограммах на фоне неоднородного рисунка видны округлые, с вдавлениями от соседних кист, уплотнения разных размеров с четкими и ровными контурами, отмечались множественные тени и просветления овальной формы, которые сочетались плотными фиброзными тяжами.

По данным маммографии у 80 % больных получены данные о наличии выраженной пролиферации клеток.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Больные отбирались по мере их поступления, и оказалось, что 43 женщины из 60 инфицированы ВПЧ 16, 18 (доказано ПЦР), и, что интересно, у всех больных этой группы при дальнейшем обследовании выявлены мутации в генах *p-53*, *p-16*, *K-ras*, *B-ras* (см. таблицу).

У всех пациенток оказалась гиперэкспрессия свободнорастворимых форм EGFR (рецептор эпидермального фактора роста). Среднее значение составило 5,2 fmol/ml при норме 0,8 – 3,6 fmol/ml / ИФА в модификации ELISA.

При определении метаболитов эстрогенов (ИФА в модификации ELISA тест Estramet²) выявилось, что у всех женщин — гиперэкспрессия метаболита эстрогена 16(α ONE-1), обладающего высокой пролиферативной активностью, среднее значение составило 7,4 ng/ml, а уровень метаболита 2(ONE-1) – 3,3 ng/ml (в норме соотношение 2(ONE-1) и 16(α ONE-1) = 2:1).

Полученные данные свидетельствуют о гиперэкспрессии ростовых факторов и гиперэстрогемиче-

ском синдроме.

Всем женщинам назначен препарат индинол 400 мг в дозе 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 мес, и после 30-дневного перерыва назначен 2-й такой же курс.

Индинол — это фитонутриент, содержащийся в крестоцветных овощах. Активное вещество — индол-3 карбинол — оказывает антиэстрогенное действие; блокирует синтез онкобелков в эпителиальных клетках, инфицированных вирусом папилломы человека, останавливает злокачественные процессы; индуцирует апоптоз — программируемую гибель опухолевых клеток эпителиального происхождения; блокирует действие ростовых факторов и цитокинов, стимулирующих развитие эпителиальных опухолей; оказывает антиоксидантное действие.

К концу 2-го курса лечения практически у всех больных нормализовался уровень метаболитов эстрогена, снизился уровень EGFR, хотя ВПЧ 16, 18 методом ПЦР определяли у 5 больных, у них также определялись мутации генов *p-53*; *p-16*; через 4 мес практически у всех женщин исчез болевой синдром, 34 пациентки отметили уменьшение размеров молочных желез в виде снятия напряжения и их нагрубания, нормализовался менструальный цикл, у 29 женщин из этой группы уменьшилась пролиферация эндометрия — данные УЗИ, уменьшились миоматозные узлы (см. таблицу).

По УЗИ молочных желез отмечалось уменьшение количества кист, при контрольных маммологических обследованиях наблюдается положительная динамика в виде уменьшения и исчезновения (n=14 случаев) кистозного компонента и пролиферации клеток.

ВЫВОДЫ

При фиброзно-кистозной мастопатии определяется гиперэкспрессия эпидермального фактора роста — EGFR, нарушается соотношение метаболитов эстрогенов в сторону гиперэкспрессии агрессивного метаболита эстрогена — 16 (α ONE-1). При ПЦР в ДНК, выделенной из плазмы крови, у этих больных выявлены мутации генов *p-53*; *p-16*; *B-raf*; *K-ras*, что служит признаком генетической нестабильности и трансформации клетки.

Применение фитонутриента индинол при лечении фиброзно-кистозной мастопатии приводит к нормали-

Молекулярно-генетические маркеры до, в ходе, после лечения

Название маркера	До лечения	После I курса лечения	После II курса лечения
EGFR	5,2 fmol/ml	4,9 fmol/ml	3,5 fmol/ml
2(ONE-1)	3,3 ng/ml	3,4 ng/ml	2,8 ng/ml
16(α ONE-1)	7,4 ng/ml	4,8 ng/ml	1,86 ng/ml
ВПЧ 16,18	43 человек	18 человек	5 человек
Мутации генов	43случая	15 случаев	5 случаев
<i>p-53 5ex</i>	4	2	0
<i>p-53 6ex</i>	1	1	0
<i>p-53 7ex</i>	8	2	0
<i>p-53 8ex</i>	2	2	1 (ВПЧ 16,18)
<i>p-16</i>	9	2	2 (ВПЧ 16,18)
<i>K-ras</i>	11	3	1(ВПЧ 16,18)
<i>B-raf</i>	8	3	1(ВПЧ 16,18)

зации молекулярно-генетического статуса пациенток, предотвращая дальнейшее развитие заболевания, и должно быть обязательным.

Полученные результаты четко свидетельствуют об эффективности диагностических и лечебных мер при предраковых заболеваниях молочных желез (ФКМ) и должны использоваться в повседневной деятельности врачей, занимающихся профилактикой и лечением предраковых и онкологических заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ашрафян Л.А., Киселев В.И. Опухоли репродуктивных органов (этиология и патогенез). – Изд-во Димитрейд График Групп. – М., 2007. – 216 с.
2. Божок А.А., Петрова Н.Н. «Прогностические и предсказующие факторы при раке молочной железы» // IV Международная ежегодная конференция «Проблемы диагностики и лечения рака молочной

железы». – СПб., 2007. – С. 25–29.

3. Зборовская И.Б., Ельчева И.А., Татосян А.Г. Молекулярно-генетические исследования рака молочной железы: онкогены и гены супрессоры. – Новое в терапии рака молочной железы. – М., 1998. – С. 5–17.

4. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М.: Димитрейд График Групп, 2005. – С. 348.

5. Копнин Б.П. Мишени действия онкогенов и опухолевых супрессоров: ключ к пониманию базовых механизмов канцерогенеза // Биохимия. – 2000. – № 65. – С. 5–33.

6. Рожкова Н.И. Возможности применения Индинола в лечении доброкачественных заболеваний молочной железы // Опухоли репродуктивной системы. – 2007. – № 4. – С. 14–22.

Поступила 11.01.2009.