

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Вишнякова В. В. // Вопр. онкол. — 1990. — Т. 36, №5. — С. 540—545.
2. Высоцкая И. В. Лечение ранних форм рака молочной железы. — М., 2000.
3. Кушлинский Н. Е. // Вестн. АМН. — 2001. — № 9. — С. 65—67.
4. Моисеенко В. М. Новое в терапии рака молочной железы. // Под ред. Н. И. Переводчиковой. — М., 1998. — С. 25—31.
5. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001.
6. Fisher. B. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 16A. — P. 13—64.
7. Fisher B., Osboru S. // Cancer. — 1997. — Vol. 2. — P. 2349—2429.
8. Mauriac L. // Am. Oncol. — 1991. — Vol. 2. — P. 347.
9. Osborne C. K. // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 7. — P. 548—579.
10. Scholl S. M. // Eur. J. Cancer. — 1994. — Vol. 30A, N 50. — P. 645—652.
11. Veronesi U. // Oxford University press. — Oxford., 1995. — P. 1241—1292.

© Коллектив авторов, 2002

УДК 618.19-006.6:616.379-008.64

А. И. Арион, В. П. Лetyagin, В. Я. Сухачев, Л. Е. Комарова,
Н. П. Кувшинова

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

НИИ клинической онкологии

В обзоре представлены данные экспериментальных и клинических исследований, посвященных изучению взаимосвязи нарушений углеводного обмена в организме женщин и развития рака молочной железы (РМЖ).

Сочетание злокачественных опухолей и сахарного диабета давно привлекало внимание клиницистов и экспериментаторов [1, 2, 5, 14, 18, 47, 52, 62, 66, 84]. В литературе имеется достаточное количество данных, свидетельствующих о высокой частоте сочетаний нарушений углеводного обмена с различными формами злокачественных новообразований [21, 22, 60, 72, 79].

Заболеваемость сахарным диабетом — самой распространенной формой эндокринной патологии — имеет тенденцию к неуклонному росту. По данным комитета экспертов ВОЗ, в 1966 г. доля больных сахарным диабетом в промышленно развитых странах составляла 1,5—4% населения. В 1981 г. этим же комитетом были представлены данные о том, что частота нарушения толерантности к глюкозе и сахарного диабета среди лиц старше 50 лет увеличилась до 16%.

Таким образом, около 60% больных сахарным диабетом относятся к возрастной группе, в которой чаще всего развиваются онкологические заболевания.

Показано, что у больных РМЖ сахарный диабет выявляется в 2 раза чаще по сравнению с группой больных доброкачественной патологией молочной железы [70]. Помимо этого, по данным А. Carter и соавт., у значительного числа больных РМЖ отмечалось нарушение толерантности к глюкозе [53].

Согласно данным статистических исследований, проведенных в бывшем СССР, заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них у лиц, страдающих сахарным диабетом, ниже по сравнению с общей популяцией [4, 13]. Особенно заметно снижение частоты развития злокачественных опухолей при сахарном диабете у молодых, а диабет

A.I.Arion, V.P.Letyagin, V.Ya.Sukhachev, L.E.Komarova,
N.P.Kuvshinova

BREAST CANCER IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

Institute of Clinical Oncology

This review analyzes data of experimental and clinical studies of relationship between carbohydrate turnover and breast cancer development.

Cancer in combination with diabetes mellitus always attracted attention of clinicians and experimental scientists [1,2,5,14,18,47,52,62,66,84]. There is a vast literature suggesting that impairment of carbohydrate exchange was frequently associated with various types of cancer [21,22,60,72,79].

Incidence of diabetes mellitus, the commonest endocrine disease, demonstrates an increasing trend. In 1966 the WHO reported of a 1.5-4% diabetes mellitus morbidity in developed countries. The 1981 report specified that the rate of patients with glucose intolerance and diabetes mellitus over 50 years of age increased up to 16%. This means that about 60% of patients with diabetes mellitus belong to an age category with the highest cancer occurrence.

It is demonstrated that diabetes mellitus is found in breast cancer patients two-fold more frequently than in women with benign breast diseases [70]. Besides, A.Carter et al. reported of reduced glucose tolerance in a considerable percentage of breast cancer cases [53].

According to statistical research conducted in the former USSR morbidity and mortality in cancer patients with diabetes mellitus was lower than in general population [4,13]. Cancer incidence in young patients with diabetes mellitus was decreased, while diabetes mellitus in patients of advanced age was considered a poor predictive factor as to cancer development [7]. The fact of lower cancer incidence in patients with diabetes mellitus is of both theoretical and practical interest. However, antagonistic mechanisms of pathogenesis of the two diseases are unknown.

It was demonstrated that cancer mortality among patients with normal carbohydrate turnover was 12.7 to 20.4% of general

у лиц пожилого возраста относят к факторам, способствующим развитию онкологических заболеваний [7]. Факты, свидетельствующие о снижении частоты развития рака у больных сахарным диабетом, имеют теоретический и практический интерес. Вместе с тем антагонистические механизмы в патогенезе этих двух заболеваний мало изучены. Установлено, что смертность от злокачественных новообразований среди лиц без нарушений углеводного обмена составляет 12,7—20,4% от уровня общей смертности, а у больных сахарным диабетом — 7,1—9,5% [62]. W. Rhombert [78] обратил внимание на то, что у больных РМЖ с сопутствующим сахарным диабетом продолжительность жизни была достоверно выше по сравнению с больными РМЖ в целом. Временная ремиссия после гормонотерапии была достигнута у двух третей больных прогрессирующим РМЖ, одновременно страдающих сахарным диабетом, тогда как среди остальных больных подобный эффект наблюдался только у одной трети.

Заболеваемость РМЖ неуклонно растет, особенно в пожилом возрасте [3, 4, 27, 43]. В Российской Федерации абсолютное число больных на конец 1985 г. составило 184 584, а в 1999 г. достигло 337 356 [11, 13, 28, 31, 43]. В 1990 г. вновь выявленные больные РМЖ I—II стадий составили 59,4%, больные III стадией — 30,2%, IV стадии — 9,3%; в 1999 г. эти показатели равнялись 59,9, 26,6 и 12,4% соответственно.

Проблеме РМЖ уделяется пристальное внимание [5, 12—14, 16—18]. Имеются работы, в которых проводится анализ заболеваемости РМЖ и сахарным диабетом в некоторых регионах страны и за ее пределами [12, 43].

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН были проанализированы материалы по выживаемости больных РМЖ с сопутствующим сахарным диабетом. 3-летняя выживаемость больных РМЖ I и II стадий с сопутствующим сахарным диабетом составляет 69,6%, выживаемость больных III—IV стадий — 25% [26]. Был проведен сравнительный анализ выживаемости больных РМЖ I—II стадий с сопутствующим сахарным диабетом и выживаемость больных РМЖ I—II стадий с нарушениями функции щитовидной железы. У первой группы больных 3-летняя выживаемость практически не отличалась от второй группы больных (69,6 и 68,0% соответственно). Выживаемость больных РМЖ III—IV стадий оказалась выше в группе с нарушением функции щитовидной железы — 40%. В группе, где сопутствующим заболеванием был сахарный диабет, выживаемость была ниже — 25% [25, 26].

Другие авторы [9, 10], анализируя результаты лечения больных РМЖ с сопутствующим сахарным диабетом, также пришли к выводу, что продолжительность жизни больных ниже по сравнению с контрольной группой. Это, очевидно, связано с тем, что сочетание сахарного диабета и РМЖ способствует интенсивному росту опухоли и быстрому возникновению метастазов.

Некоторые исследователи [23, 24] отмечали, что продолжительность жизни больных РМЖ с сопутствующим сахарным диабетом достоверно выше по сравнению с продолжительностью жизни больных РМЖ в целом. Такие выводы согласуются с результатами экспериментальных исследований, которые указывают на то, что недостаточность инсулина способствует уменьшению роста опухоли молочной железы [1, 35, 77].

Согласно современным представлениям, сахарный диабет — заболевание, обусловленное абсолютной или относительной

death rate, cf. with the 7.1-9.5% (i.e. two-fold lower) rate in cases also having diabetes mellitus [62]. W. Rhombert [78] reported of a longer lifetime in breast cancer patients with diabetes mellitus as compared to general breast cancer population. Remission after hormonotherapy was achieved in two thirds of patients with progressing breast cancer and diabetes mellitus versus one third for other breast cancer cases. Breast cancer morbidity has a continuously increasing trend especially in advanced age [3, 4, 27, 43]. In 1985 the number of breast cancer cases was 184,584 to reach 337,356 in 1999 [11, 13, 28, 31, 43].

In 1990 newly diagnosed breast cancer cases of stage I-II were 59.4%, stage III was established in 30.2%, stage IV in 9.3%, versus 59.9% of stage I-II, 26.6% of stage III and 12.4% of stage VI in 1999.

Breast cancer is in the focus of investigators' attention worldwide [5, 12-14, 16-18]. There are reports about breast cancer and diabetes mellitus incidence in individual Russian regions and abroad [12, 43].

The N.N. Blokhin CRC performed analysis of survival in patients having breast cancer and diabetes mellitus. The 3-year survival of breast cancer patients with diabetes mellitus after various treatment regimens was 69.6% for stage I-II and 25% for stage III-IV [26]. Survival rates were compared for patients with stage I-II breast cancer and diabetes mellitus versus breast cancer patients with thyroid dysfunction. The 3-year survivals were practically the same (69.6 vs 68.0%, respectively). The survival for stage III-IV was higher in women with thyroid dysfunction than in those with diabetes mellitus: 40% vs 25% [25, 26].

Other investigators [9, 10] analyzed treatment results in breast cancer patients with concurrent diabetes mellitus to conclude that their survival time was shorter than in the control. The reason may be that the breast cancer and diabetes mellitus combination may enhance tumor growth and metastasis.

There are reports [23, 24] of longer lifetime of breast cancer patients with diabetes mellitus as compared to other breast cancer cases. These conclusions are in agreement with experimental findings suggesting that insulin deficiency inhibits breast cancer growth [1, 35, 77].

The modern concept is that diabetes mellitus is a disease caused by absolute or relative insulin deficiency in the body resulting in a variety of exchange disorders [7, 15]. Today there are many arguments suggesting that diabetes mellitus may be caused by several factors [16, 29, 59].

Incidence of diabetes mellitus is the highest in people aged 40 to 60 years. This disease is the commonest endocrine pathology and the third most common cause of death (after cardiovascular diseases and cancer) as a result of acute (coma) or chronic complications [7, 8, 32].

The following types of diabetes mellitus are specified (WHO, 1981) [1]:

- a. Insulin-dependent (IDD) or type I diabetes mellitus.
- b. Insulin-independent (IIDD) or type II diabetes mellitus.
- c. Symptomatic or secondary diabetes accompanying endocrine diseases, such as acromegaly, Cushing's syndrome, pancreatic disorders (pancreatitis etc.).
- d. Pregnancy diabetes (firstly diagnosed in pregnant women) [1, WHO technical reports, 1981].

недостаточностью инсулина в организме, приводящей к разнообразным нарушениям обмена веществ [7, 51]. В настоящее время имеется много аргументов в пользу этиологической гетерогенности сахарного диабета [16, 29, 59].

Чаше всего сахарным диабетом болеют люди в возрасте от 40 до 60 лет. Это заболевание занимает первое место среди эндокринной патологии и третье место среди причин смерти (после сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [7, 8, 32].

Выделяют следующие формы сахарного диабета (ВОЗ, 1981 г.) [1]:

а. Инсулинозависимый сахарный диабет (ИЗД), или сахарный диабет I типа.

б. Инсулинонезависимый сахарный диабет (ИНЗД), или сахарный диабет II типа.

в. Симптоматический, или вторичный сахарный диабет, сопровождающий эндокринные заболевания (акромегалию, болезнь Иценко—Кушинга), заболевания поджелудочной железы (панкреатит) и др.

д. Диабет беременных (выявляют впервые во время беременности).

Заболеваемость сахарным диабетом имеет отчетливую тенденцию к росту, а нарушения толерантности к глюкозе выявляются примерно у половины лиц, достигших 70 лет [33].

Центральное место в патогенезе сахарного диабета принадлежит органическому или функциональному поражению β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что приводит к недостаточности синтеза инсулина. Недостаточность этих клеток может возникнуть: после инфекции, при хроническом панкреатите (20—40% случаев), раке поджелудочной железы (8—10% случаев). Сахарным диабетом также страдают 30—80% больных гемохроматозом (наследственное заболевание, характеризующееся повышенным всасыванием железа в кишечнике и его накоплением в различных тканях, в том числе в поджелудочной железе) [33, 34]. Сахарный диабет возникает после психических травм, удаления поджелудочной железы, при склерозе сосудов поджелудочной железы, систематическом переизбытке, недостаточном поступлении веществ, необходимых для нормальной функции инсулинового аппарата. Наследственная предрасположенность, а именно генетически обусловленная функциональная слабость β -клеток, является тем фоном, на котором легко реализуется диабетогенная роль указанных выше факторов. Считается, что имеются различные варианты генетически обусловленных нарушений, ведущих к недостаточной секреции активного инсулина и развитию сахарного диабета: уменьшение синтеза инсулина, синтез инсулина ненормального строения, в том числе с иммунологически идентичными нормальному гормону свойствами, но утратой значительной части специфической активности, нарушения в системе аденилатциклазы и др. [33, 34].

При сахарном диабете назначают лечение, направленное на компенсацию нарушенных обменных процессов. При ИЗД вводят экзогенный инсулин; при ИНЗД обычно в приеме применяют сахаропонижающие препараты, которые стимулируют выработку собственного инсулина или повышают чувствительность тканей к нему. При исследовании уровня иммунореактивного инсулина в крови больных сахарным диабетом выявляется пониженное его содержание у больных ИЗД и нередко гиперинсулинемия при ИНЗД [10, 37, 40].

Diabetes mellitus morbidity has a clear-cut increasing trend with latent diabetes discovered in about half of patients over 70 years of age [33].

Organic or functional impairment of β -cells of pancreatic islets of Langerhans leading to reduced insulin synthesis is the main mechanism of diabetes mellitus development. Deficiency of these cells may result from infection, chronic pancreatitis (20-40%) and pancreatic cancer (8-10%). Diabetes mellitus is also encountered in 30-80% of cases with hemochromatosis (a hereditary disease characterized by increased iron absorption and accumulation in various tissues including the pancreas) [33,34]. Diabetes mellitus may develop as a result of psychic trauma, surgical removal of the pancreas, regular overeating, insufficient supply of substances needed for normal insulin production. Hereditary proneness, that is a genetically-inherited functional weakness of β -cells, is a good ground for diabetes development. There are several genetic abnormalities that are thought to lead to reduced production of active insulin and development of diabetes mellitus, i.e. reduced insulin synthesis, synthesis of abnormal insulin, including insulin types with properties immunologically identical to normal insulin but lacking a considerable portion of its specific activity, adenylate cyclase disorders, and others [33,34].

Patients with diabetes mellitus receive treatment aimed to compensate turnover processes. Treatment for IDD is administration of exogenous insulin, while treatment for IIDD consists of administration of sugar-reducing drugs (biguanides and sulfanyl amides) that enhance production of endogenous insulin or increase insulin sensitivity of tissues. That is why patients with IDD often present with decreased serum immunoreactive insulin, while those with IIDD often have hyperinsulinemia [10,37,40].

Hormonal (including insulin) biological activity is known to depend upon both serum concentration and ability to bind to cell receptors and stimulate postreceptor phases of biological response. Over the last decade it was demonstrated that patients with IIDD had decreased levels of insulin receptors in monocytes and fat cells [50,71]. IIDD patients present with a 40% decreased insulin-receptor binding as compared to normal individuals and a 20% decreased binding as compared to patients with obesity and normal glucose levels in blood. Patients with IDD had normal levels of insulin receptors [9].

Reduced levels of insulin receptors and their decreased affinity to insulin in IIDD may contribute to cancer development. There is evidence of sugar-reducing drugs (in particular, biguanides) demonstrating some antitumor activity. This may be due to their ability to inhibit oxidizing phosphorylation in mitochondria [68]. Their activity was shown both for chemically-induced [2] and transplanted tumors [57]. These drugs are thought to produce a direct or indirect effects on immunopoiesis [17].

There are experimental data suggesting that absolute insulin deficiency due to pancreatectomy, alloxane or streptozotocin administration may inhibit significantly development of some animal tumors or even induce tumor regression.

For instance, insulin deficiency in female rats prevents development of aminofluorene-induced breast cancer and inhibits growth of transplantable tumors in laboratory animals [35,66,77], results in complete tumor regression in about half the

Известно, что биологическое действие гормонов, в том числе и инсулина, зависит не только от его концентрации в крови, но и от способности связываться с клеточными рецепторами, а также от пострецепторных этапов биологического ответа. В последнее десятилетие было достаточно убедительно показано снижение количества инсулиновых рецепторов на моноцитах и жировых клетках у больных ИНЗД [50, 71]. При ИНЗД взаимодействие инсулина с инсулиновыми рецепторами на 40% ниже, чем у здоровых людей, и на 20% ниже, чем у больных с ожирением и нормальным уровнем глюкозы крови. У больных ИЗД не отмечено снижения количества инсулиновых рецепторов [9].

Уменьшение количества рецепторов и снижение их сродства к инсулину у больных ИНЗД может играть определенную роль в течении опухолевого процесса. Кроме того, есть данные, что сахаропонижающие препараты, в частности бигуаниды, применяемые при ИНЗД, обладают противоопухолевой активностью. Вероятно, это связано с их способностью угнетать окислительное фосфорилирование в митохондриях [68]. Их активность проявляется как в отношении химически индуцированных опухолей [2], так и перевиваемых опухолей [57]. Предполагают, что эти препараты обладают прямым или опосредованным влиянием на иммунопоз [17].

Накопленные в настоящее время экспериментальные данные свидетельствуют о том, что состояние абсолютной инсулиновой недостаточности, воспроизводимое панкреатэктомией, введением аллоксана или стрептозотоцина, может значительно задерживать рост ряда опухолей у животных, а в некоторых случаях приводить к регрессии новообразования.

Так, инсулиновая недостаточность у самок крыс предупреждает развитие РМЖ, вызываемого аминифлуореном, замедляет рост перевиваемых опухолей у лабораторных животных [35, 66, 77], более чем в половине случаев приводит к полной регрессии новообразования [54, 63]. У крыс инсулиновая недостаточность, вызванная введением аллоксана, в значительной мере задерживает развитие экспериментальных опухолей печени, индуцированных химическими канцерогенами, и рост перевиваемых крысиных гепатом [35, 56]. Опухоли молочной железы, трансплантируемые от мышей с сахарным диабетом животным без него, ускоряют свой рост [74, 75].

Механизм тормозящего влияния абсолютной инсулиновой недостаточности на рост экспериментальных опухолей до конца не выяснен. Некоторые авторы связывают данное явление с развивающейся при этом гипергликемией [35, 41, 42]. Как известно, искусственная гипергликемия, вызванная, например, введением избыточного количества глюкозы, может усиливать процессы гликолиза в опухолевых клетках, приводить к избыточному накоплению в них молочной кислоты, уменьшению внутриклеточного pH и активации лизосомных гидролаз, что, в конечном счете, может заканчиваться гибелью опухоли [1, 44, 45].

В литературе высказывалось также предположение об относительной автономности опухолевых клеток, которые в отсутствие инсулина могут лишаться способности утилизировать глюкозу [62]. По данным ряда авторов [55, 73, 74, 81], одной из причин замедленного роста опухолей у мышей с диабетом является гипоинсулинемия. Лечение инсулином крыс с экспериментальным сахарным диабетом восстанавливает рост регрессированных опухолей [76, 80].

cases [54, 63]. Alloxane-induced insulin deficiency in rats inhibits development of experimental hepatic tumors induced by chemical carcinogens and growth of transplanted rat hepatoma [35, 56]. Breast tumors transplanted from mice with diabetes mellitus start to grow faster after transplantation to mice free from diabetes [74, 75].

Mechanism of the inhibiting effect of absolute insulin deficiency on experimental tumor growth is unknown. Some authors believe this phenomenon to be related to concomitant hyperglycemia [35, 41, 42]. As known artificial (e.g. induced by excessive glucose administration to tumor-bearing animals) hyperglycemia may enhance glycolysis in tumor cells, lead to excessive accumulation of lactic acid, decrease in intracellular pH and activation of lysosomal hydrolases, thus eventually resulting in death of tumor tissue [1, 44, 45].

Some authors made the supposition that tumor cells possessed some autonomy and could lose the ability to utilize glucose in the absence of insulin [62]. Other authors believe hypoinsulinemia to be a reason for slow tumor growth in mice with diabetes. Insulin treatment of rats with experimental diabetes mellitus resulted in renewal of growth of regressing tumors [76, 80].

Insulin as an anabolic hormone is thought to enhance breast tumors in rodents and humans [64, 83] through stimulation of protein synthesis and enhancement of glucose transport. In breast cancer patients insulin may produce an indirect regulatory effect on activity of some receptors. Since many breast tumors are estrogen-dependent, insulin may have effect on their growth through increasing the level of active estrogen and prolactin receptors [82].

Many investigators report of discovery of insulin-sensitive and even insulin-dependent tumors [46, 65]. Insulin receptors are found in tumors of the breast, rectum, stomach. However, their presence is not always predictive of tumor cell sensitivity to the hormone. Insulin-dependence is established mainly for human breast tumors [61, 86].

Diabetes mellitus influence on neoplastic disease may also depend upon the presence of glucagon. It is demonstrated that glucagon induces a 20–40% growth inhibition in Walker's tumor and daily glucagon administration inhibits growth of Novikov's hepatoma in rats and lymphoma in mice [15].

In contrast to inhibiting effect of diabetes mellitus on tumor growth there is clinical evidence of increased tumor growth and rapid metastasis in patients with cancer and diabetes mellitus [23, 39].

The few reports of rapid progression of cancer in patients with diabetes mellitus [23, 24] might concern cases with severe diabetes mellitus associated with long-lasting decompensation of exchange mechanisms, labile course with frequent hypoglycemia statuses. This course is specific of type I diabetes mellitus. Patients with decompensated diabetes mellitus are known to have reduced immunological resistance that might be of importance for cancer course [30, 67]. Besides, high degree and long-lasting hyperglycemia enhanced tumor cell division in experimental studies [42].

Patients with IDD may have repeated episodes of hypoglycemia due to labile disease course and administration of prolonged-action insulins. Hypoglycemia stimulates production of somato-

Считается, что инсулин стимулирует рост опухоли молочной железы у грызунов и человека [64, 83], по-видимому, путем стимуляции синтеза белка и усиления транспорта глюкозы. При РМЖ инсулин может оказывать также и не прямое воздействие, регулируя активность некоторых рецепторов. Поскольку многие опухоли молочной железы зависят от эстрогенов, инсулин может влиять на рост этих опухолей, увеличивая количество функционирующих рецепторов эстрогенов и пролактина [82].

В настоящее время многими экспериментальными исследованиями установлено наличие инсулиночувствительных и даже инсулинозависимых опухолей [46, 65]. Рецепторы инсулина обнаружены в опухолях молочной железы, прямой кишки, желудка. Однако их наличие не всегда позволяет говорить о чувствительности опухолевых клеток к данному гормону. Инсулинозависимость достоверно установлена при новообразованиях молочной железы человека [61, 86].

Влияние сахарного диабета на течение опухолевого процесса может зависеть и от присутствия в организме глюкагона. Так, например, показано, что глюкагон на 20—40% тормозит рост опухоли Уокера, а ежедневное введение глюкагона уменьшает рост гепатомы Новикова у крыс и лимфомы у мышей [15].

Наряду с данными о тормозящем влиянии сахарного диабета на развитие опухолей существует и противоположное мнение, основанное на клинических наблюдениях интенсивного роста опухоли и быстрого возникновения метастазов у больных при сочетании сахарного диабета со злокачественными новообразованиями [23, 39].

Единичные сообщения о бурном течении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом [23, 24], по-видимому, касаются больных с тяжелыми формами сахарного диабета, характеризующегося длительной декомпенсацией обменных процессов и лабильным течением, которое проявляется часто повторяющимися гипогликемическими состояниями. Подобное течение нередко присуще ИЗД. Известно, что у больных сахарным диабетом в стадии декомпенсации [30, 67] значительно снижена иммунологическая резистентность организма, что может сказаться и на течении злокачественной опухоли. Кроме того, высокая и продолжительная гипергликемия в эксперименте усиливает деление опухолевых клеток [42].

У больных ИЗД возможны повторяющиеся гипогликемии, связанные с лабильным течением заболевания и введением пролонгированных препаратов инсулина. Гипогликемия стимулирует выработку соматотропного гормона и глюкокортикоидов [20, 38] — гормонов, способствующих росту злокачественных опухолей и их метастазированию [33]. Установлено, что риск неблагоприятного течения РМЖ повышается при резком нарушении ритмичности функционирования эндокринной системы и повышении уровня глюкокортикоидов в организме женщины [36], что имеет место при повторяющихся гипогликемических состояниях.

Таким образом, течение онкологических заболеваний при сопутствующем сахарном диабете имеет свои особенности и, по-видимому, зависит как от типа сахарного диабета, так и от клинического течения заболевания.

Появление и развитие злокачественной опухоли в свою очередь может влиять на течение сахарного диабета. Еще в 1924 г. А. Braunstein [48] заметил резкое снижение уровня глюкозы в крови и исчезновение глюкозурии у больных сахарным диабетом

tropic hormone and glucocorticoids [20,38], i.e. hormones stimulating growth and metastasis of cancer. It is also demonstrated that severe impairment of endocrine function rhythm and elevation of glucocorticoids characteristic of repeated hypoglycemia statuses are poor prognostic factors for breast cancer [36].

So, the course of cancer in patients with diabetes mellitus has peculiarities of its own and seems to depend upon both diabetes mellitus type and clinical course.

Cancer development may also influence the course of diabetes mellitus. In 1924 A. Braunstein [48] reported of a sharp fall in previously increased blood sugar and disappearance of glucosuria in diabetes patients after they developed cancer. Surgical removal of the tumor resulted in decompensation of carbohydrate exchange. V.I. Struchkov [39] and E.V. Kuleshov [23] also mentioned this feature. Later there was a case report of successful chemotherapy for lymphosarcoma in a patient with diabetes mellitus, the tumor regression being accompanied by increase in manifestations of diabetes mellitus [85].

It was demonstrated experimentally that Novikov's hepatoma and Walker 256 carcinoma reduced considerably blood sugar after transplantation to rats with alloxane-induced diabetes [44]. Animals with diabetes mellitus had blood glucose levels at 250 mg% versus 160 mg% in tumor-bearing diabetes-free animals. Tumor transplantation to mice with alloxane-induced diabetes led to reduction in blood glucose to the normal level characteristic of diabetes-free mice [74]. There may be several explanations of this phenomenon. First, some tumor cells can secrete insulin-like substances [74] which may lead to increased insulin-like activity in breast cancer patients [19], second, changes in the course of diabetes mellitus in cancer patients may be related to increased glucose consumption by the tumor [44].

Surgical removal of malignant tumors (first of all, large lymphosarcomas) in patients free from diabetes mellitus leads to normalization of blood glucose level [69], in contrast, patients having diabetes mellitus present with aggravation of hyperglycemia and glucosuria, increased demand of insulin.

In most cases the neoplastic disease is not a local process, and there are endogenous factors, such as hormonal and immunological changes, that enhance growth and progression of cancer. Besides, long-term dysplasia (time from start of malignization to clinically detectable disease) of 8 to 15 years suggests the existence of breast cancer promoters long before emergence of the tumor. As known, morphological changes of cells and tissues precede their biological transformation with characteristic changes in immunological, hormonal, biological and other parameters, i.e. a precancer status [6,49].

There are reports investigating the role of diet in breast cancer development [58] which is yet unknown. The body reaction to diet is known to be determined by genetic factors. Some individuals can effectively metabolize carcinogens, while others cannot [7]. Peculiar details of food preparation are of importance. The hypothesis of breast cancer association with excessive consumption of fat is not confirmed, while weight gain in postmenopause is an important prognostic factor in breast cancer. However, it does not increase the risk of breast cancer in premenopause. Excessive weight in postmenopause women increases estrogen level and therefore the risk of breast cancer. The favorite effect of low body weight is reduced by estrogen administration.

после развития злокачественной опухоли. После удаления опухоли вновь наступала декомпенсация углеводного обмена. Эту же особенность отмечали В. И. Стручков [39] и Е. В. Кулешов [23]. Позднее был описан случай успешной химиотерапии лимфосаркомы у больного сахарным диабетом: регрессия опухоли сопровождалась усилением проявлений сахарного диабета [85].

В экспериментальных исследованиях было показано, что гепатома Новикова и карцинома Уокера-256 вызывали заметное снижение содержания глюкозы в крови после перевивания их крысам с индуцированным аллоксаном сахарным диабетом [44]. У животных с сахарным диабетом концентрация глюкозы в крови достигала 250 мг%, а у животных со злокачественной опухолью и сахарным диабетом — лишь 160 мг%. В другом исследовании [74] перевивание опухоли животным с индуцированным аллоксаном сахарным диабетом приводило к нормализации уровня глюкозы в крови. Объяснением подобному факту может быть, во-первых, способность клеток некоторых опухолей секретировать инсулиноподобные вещества [74], что приводит, по-видимому, к повышению инсулиноподобной активности крови у больных РМЖ [19], а во-вторых, повышенное потребление глюкозы опухолью [44].

Удаление злокачественной опухоли (в особенности, лейомиосарком большого размера) у лиц без сахарного диабета приводит к нормализации ранее сниженного уровня глюкозы крови [69], а у больных сахарным диабетом усугубляются гипергликемия, глюкозурия и повышение потребности в инсулине.

У большинства больных опухоль не может рассматриваться как локальный процесс, а имеющиеся эндогенные факторы — такие как гормональные и иммунологические изменения — являются условиями, способствующими развитию опухолевого процесса. К тому же длительное развитие РМЖ (период от момента малигнизации до появления клинически определяемой опухоли равен 8—15 годам) свидетельствует о том, что эндогенные факторы благоприятствуют развитию РМЖ и существуют задолго до появления опухоли. Известно, что морфологические изменения клеток и тканей предшествуют их биологической трансформации, сопровождающейся соответствующими изменениями иммунологических, гормональных, биологических и других параметров, что в определенной совокупности может характеризовать состояние предрака [6, 49].

Изучалась роль питания в развитии РМЖ [58]. Известно, что реакция организма на пищевые продукты определяется генетическими факторами. Одни лица могут эффективно метаболизировать канцероген, другие — не могут [7]. Имеет значение и особенность приготовления пищи. Не подтвердилась гипотеза о связи РМЖ с избыточным потреблением жиров. В то же время увеличение массы тела в постменопаузе является важным фактором риска РМЖ. В пременопаузе масса тела на риск РМЖ не влияет. После менопаузы избыточная масса тела способствует повышению уровня эстрогенов, что может способствовать увеличению риска РМЖ. Благоприятное влияние низкой массы тела устраняется при приеме эстрогенов. Фактором риска РМЖ признается потребление алкоголя, но его действие, возможно, устраняется при адекватном приеме фолиевой кислоты. Пока роль сахарного диабета в развитии РМЖ неизвестна, рекомендуется ограничить калорийность принимаемой пищи, увеличить потребление фруктов и овощей с обязательным добавлением пищевых волокон.

Alcohol consumption is a risk factor for breast cancer, though this risk may be countered by administration of folic acid. The role of diabetes mellitus in this situation is unknown, and low-calorie, high-cellulose diet may be recommended.

Breast cancer is a hormone-dependent tumor and develops against the background of hyperestrogenemia, the estrogen level depending upon condition of sites of hormone synthesis and accumulation. Pathologies of these sites are risk factors of breast cancer.

Patients with dyshormonal hyperplasia and breast cancer have immunity depression (considerable reduction in non-specific immunity parameters) in parallel with hyperestrogenemia (increased estriol, decreased androgen contents) [6]. The US National Cancer Institute conducted a case-control study (more than 1400 breast cancer patients and 1642 control women) of environmental pollution with DDT and polychlorinated biphenols. These agents were chosen because of their similar structure with estrogens. The study discovered the substances to have no effect on breast cancer incidence [49,50].

In conclusion, there are different opinions about the effect of diabetes mellitus on the treatment and survival of patients with breast cancer. Some investigators did not analyze treatment results with respect to tumor morphology and treatment modalities. Since there is a rising trend in combined breast cancer and diabetes mellitus morbidity, it is important to continue study of interrelationship of the two diseases and the search for new treatment approaches for the patient category in question.

Как было отмечено, РМЖ является гормонально-зависимой опухолью и развивается на фоне гиперэстрогении, а уровень эстрогенов зависит от состояния органов, в которых происходят синтез, преобразование и кумуляция гормонов. Патология этих органов является фактором риска РМЖ.

У больных дисгормональными гиперплазиями и РМЖ отмечаются иммунодепрессия (значительное снижение показателей неспецифического клеточного иммунитета) и гиперэстрогения [6]. В литературе представлены данные исследования «случай — контроль» (1400 больных РМЖ и 1642 здоровых женщин), проведенного Национальным раковым институтом США, которое касалось связи между загрязнением внешней среды ДДТ и полихлорированными бифенолами и РМЖ. Выбор этих видов загрязнений определялся их структурным сходством с эстрогенами. Оказалось, что исследованные вещества не влияют на развитие РМЖ [49, 50].

В заключение хотелось бы отметить, что в научной литературе нет единого мнения относительно влияния сахарного диабета на лечение и продолжительность жизни больных РМЖ. В отдельных работах при анализе результатов лечения не учитывалась патоморфология опухоли и методы лечения. Учитывая, что в настоящее время все чаще встречается сочетание сахарного диабета и РМЖ, необходимо дальнейшее изучение взаимного влияния этих заболеваний и поиск новых подходов к лечению данных больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Александров Н. Н., Савченко Н. Е., Фрадкин С. З., Жаврид Э. А. Применение гипертермии и гипергликемии при лечении злокачественных опухолей — М., 1980.
2. Анисимов В. Н. // Вопр. онкол. — 1980. — №6. — С. 42—48.
3. Арион А. И. Проблемы заболеваемости и смертности от рака. — М., 1989. — С. 1—10.
4. Арион А. И. Эффективность лечения больных злокачественными новообразованиями в СССР. — М., 1989. — С. 9—17.
5. Ахметзянов А. М., Клячко В. Р., Мазовецкий А. Г., Коган Р. М. // Пробл. эндокринол. — 1975. — Т. 21, №5. — С. 10—14.
6. Баишева С. А., Богданова А. Г., Шалгасбаева Г. Т. Иммунологические и гормональные критерии к обоснованию групп риска по раку молочной железы. — Алма-Ата, 1983. — С. 1—8.
7. Балаболкин М. И., Гаврилюк Л. И. Сахарный диабет: патогенез, клиника, лечение. — Кишинев, 1983.
8. Бален С. А., Боровик Л. Н., Черкасов И. А. // Пробл. эндокринол. — 1976. — Т. 22, №6. — С. 14—18.
9. Бездробный А. В., Ефимов А. С., Евдокимова И. Ю. // Вопр. эндокринол. — 1984. — №6. — С. 28—29.
10. Вельбры С. К., Керге Я. Х. // Вопр. эндокринол. — 1984. — №4. — С. 30—31.
11. Волков С. М., Арион А. И., Ахметов М. Ш. и др. // Рос. онкол. журн. — 2000. — №1. — С. 35—37.
12. Ганцев Ш. Х., Галеев М. Г., Харипова Э. А., Галлямов А. А. Фоновая патология рака молочной железы. — Уфа, 2001. — С. 43—44.
13. Грицман Ю. Я., Шариф И. И., Баяджан В. А. // Вопр. онкол. — 1984. — №10. — С. 64—73.
14. Грицман Ю. Я., Шариф И. И., Чаплюк М. И. и др. // Сов. мед. — 1986. — №4. — С. 113—116.
15. Дильман В. М. Старение, климакс и рак. — Л., 1968.
16. Дильман В. М. Эндокринологическая онкология. 2-е изд. — Л., 1983.
17. Дильман В. М., Остроумова М. Н. // Физиол. человека. — 1977. — Т. 3, №4. — С. 579—586.
18. Дильман В. М., Цырлина Е. В. Влияние гормонов на метастазирование опухолей. Метастазирование злокачественных опухолей. — Л., 1971. — С. 221—271.
19. Ковалева И. Г., Остроумова М. Н., Цырлина Е. В. и др. // Вопр. онколог. — 1982. — №7. — С. 6—11.
20. Костюк Е. П. // Врач. дело. — 1985. — №2. — С. 52—55.
21. Крусанова Н. И., Талызина В. А. Гликемические кривые у больных с опухолями гениталий. // Опухоль и организм. — Киев, 1973. — С. 180—181.
22. Кузнецова С. И. // Вопр. нейрохир. — 1958. — №4. — С. 37—41.
23. Кулешов Е. В. // Хирургия. — 1974. — №1. — С. 29—35.
24. Куницина М. А. // Вопр. онкол. — 1987. — Т. 33, №9. — С. 78—81.
25. Летягин В. П., Арион А. И. Профилактика, ранняя диагностика и лечение злокачественных новообразований: Тезисы. Республиканская конференция. — Рига, 1985. — С. 108—111.
26. Летягин В. П., Тихонова Н. А., Арион А. И. Роль диспансеризации в раннем выявлении больных раком молочной железы, в анамнезе которых сахарный диабет или дисфункция щитовидной железы: Тезисы. Всесоюзная конференция. — Ярославль, 1985. — С. 31—32.
27. Марков И. Н. // Хирургия. — 1970. — №5. — С. 55—59.
28. Марков И. Н. // Вестн. хир. — 1972. — Т. 108, №6. — С. 18—22.
29. Милославский И. М., Дышлева Л. Н., Бунцер Я. М. // Вопр. онкол. — 1972. — №3. — С. 74—78.
30. Моругова Т. В. // Актуальные вопросы клинической и теоретической медицины: Тезисы. Всесоюзная конференция. — Уфа, 1981. — С. 20—29.
31. Опухоли молочной железы (клиника, диагностика, лечение, прогноз) / Под ред. В. П. Летягина. — М., 2000.
32. Патологическая физиология / Под ред. А. Д. Адо, М. А. Адо, В. И. Пыцкого, Г. В. Порядина, Ю. А. Владимиров. — М., 2001. — С. 234—238.
33. Патофизиология / Под ред. П. Ф. Литвицкого — М., 1997.
34. Пропедевтика внутренних болезней / Под ред. В. Х. Василенко и А. Л. Гребенева. — М., 1983. — С. 589—594.
35. Саблина И. И., Зильбер А. М., Зидермане Н. А. // Изв. АН Латв. ССР. — 1975. — №1. — С. 53.
36. Самуджан Е. М. Проблемы современной патофизиологии: Тезисы. Всесоюзная конференция. — Киев, 1981. — С. 308—309.
37. Славнов В. Н. Инсулярная функция поджелудочной железы и сахарный диабет. Новое о гормонах и механизме их действия. — Киев, 1977. — С. 275—287.
38. Соселия Г. С. Всесоюзный съезд эндокринологов, 2-й: Тезисы. — М., 1972. — С. 144.
39. Стручков В. И. // Грудная хир. — 1964. — №2. — С. 90—96.
40. Стручков В. И., Григорян А. В., Федоров Б. Л. // Грудная хир. — 1964. — №2. — С. 90—96.
41. Таги-Заде С. Б. // Вопр. онкол. — 1971. — №11. — С. 75—80.
42. Таги-Заде С. Б. Факторы антиканцерогенеза: Материалы. Всесоюзный симпозиум. — Киев, 1974. — С. 72—73.
43. Трапезников Н. Н., Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ (состояние онкологической помощи, заболеваемость и смертность). — М., 2001. — С. 15, 17.
44. Шанот В. С. Биохимические аспекты опухолевого роста. — М., 1975.
45. Ardenne M. Von, Rieger F. // Arch. Geschwulstforsch. — 1972. — Bd 40, N 1. — S. 51—58.
46. Benson E. A., Holdaway I. M. // Brit. J. Cancer. — 1981. — Vol. 44. — P. 917—920.
47. Braunstein A. // Klin. Wschr. — 1924. — Bd. 3. — S. 788.
48. Idem. // Ibid. — S. 823.
49. Breast cancer not linked to pollutants // Chem. Eng. News. — 2001. — Vol. 79, N 21. — P. 50.
50. Ibid. — P. 57.
51. Butler W. B., Kelsey W. U., Garan N. // Cancer Res. — 1981. — Vol. 41. — P. 82—88.
52. Carrie A. W., Ham A. W. // Cancer Res. — 1949. — Vol. 9. — P. 29—630.
53. Carter A. C., Lefkon B. W., Farlin M., Feldman T. B. // J. Clin. Endocr. — 1975. — Vol. 40. — P. 260—264.
54. Cohen N. D., Hilt R. // Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.). — 1975. — Vol. 148. — P. 339—343.
55. Idem. // Cancer Res. — 1974. — Vol. 34. — P. 3245—3252.
56. Criss W. E., Morris H. P. // Ibid. — 1973. — Vol. 33. — P. 1023—1027.
57. Dilman V. M., Anisimov V. N. // Cancer Litt. — 1979. — Vol. 7. — P. 357—361.
58. Effects of diet on breast Cancer. // Prim. Care and Cancer. — 2000. — Vol. 20, N 9. — P. 50—51.
59. Fajans S. S., Cloutioz M. C., Crowther R. Z. // Diabetes. — 1978. — Vol. 27. — P. 1112—1125.
60. Feldman J. M., Plonk J. W. // Metabolism. — 1976. — Vol. 25. — P. 77—103.
61. Frost V. J., Lonning P. E., Helle S. I. et al. // J. Endocrinol. — 1993. — Vol. 139. — Suppl. — P. 81.
62. Herdan G. // Brit. J. Cancer. — 1960. — Vol. 14. — P. 449—456.
63. Heuson J. C., Legros N. // Eur. J. Cancer. — 1970. — Vol. 6. — P. 349—351.
64. Hilf R. // Horm. And Breast Cancer: Cold Spring Harbor. — 1981. — N 4. — P. 317—337.
65. Hilf R., Harmon J. T., Shafie S. M. Insulin and insulin receptors in mammary cancer // In: Endocrine Control in Neoplasia. — New York, 1978. — P. 153.
66. Ingle D. J. // Diabetes. — 1965. — Vol. 14. — P. 93—95.
67. Lahti Eija., Knip Mikael., Laatikainen Timo J. // Cancer. — 1994. — Vol. 74, N 2. — P. 618—624.
68. Lugaro G., Giannatasio C. // Experientia. — 1968. — Vol. 24. — P. 794—759.

69. Miller D. W., Irstewar C. F., Rosner W. // Amer. J. Surg. — 1970. — Vol. 119. — P. 754—757.
70. Musk B. R., Trotnow S., Hommel G. // Arch. Gynaecol. — 1975. — Vol. 220. — P. 73—81.
71. Olefsky J. M. // Diabetes. — 1976. — Vol. 25. — P. 1154—1162.
72. Orlandi C. // Minerva Gines. — 1976. — Vol. 20. — P. 219—226.
73. Osborne C. K., Bolan G., Monaco M. E., Lippman M. E. // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. — 1976. — Vol. 73, N 12. — P. 4536—4540.
74. Pavelic K., Basic I., Pavelic J. // J. Cancer Res. Clin. Oncol. — 1980. — Vol. 97. — P. 275—283.
75. Pavelic K., Radic S., Pavelic J. // Res. Exp. Med. — 1982. — Vol. 181. — P. 63—76.
76. Pavelic K., Slijepcevic M., Pavelic J. et al. // Cancer Res. — 1979. — Vol. 39. — P. 1807.
77. Puckett C. Z., Shingleton W. W. // Ibid. — 1972. — Vol. 32. — P. 789—790.
78. Rhomberg W. // Dtsch. med. Wschr. — 1975. — Vol. 100. — P. 2422—2427.
79. Salvadori B. // Minerva Gynec. — 1976. — Vol. 28. — P. 227—229.

80. Shafic S. M., Hilf R. // Cancer Res. — 1978. — Vol. 38 — P. 759—764.
81. Slijepcevic M., Radacic M. // Period. Biologorum. — 1976. — Vol. 78. — Suppl. 1. — P. 130—132.
82. Smith R. D., Hilf R., Senior A. E. // Cancer Res. — 1977. — Vol. 37. — P. 595—598.
83. Toretsky J. A., Helman L. J. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 149, N 3. — P. 367—372.
84. Tuffier P. // Arch. Gen. Med. — 1988. — Vol. 2. — P. 129—140.
85. Vaissman J., Kamel D. C. // Arg. Brasil. Endocrin. Metab. — 1964. — Vol. 13. — P. 193.
86. Welsch C. W., McManus M. J. // Cancer Res. — 1977. — Vol. 37. — P. 2257—2261.

Поступила 19.09.02 / Submitted 19.09.02

© Н. А. Брусенцов, Т. Н. Брусенцова, 2002
УДК 615.847.8

Н. А. Брусенцов¹, Т. Н. Брусенцова²

СОЗДАНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ИММУНОМАГНИТНАЯ СЕПАРАЦИЯ АНТИГЕНОВ И ЕЕ КОМБИНАЦИИ С ИММУНОФЛЮОРЕСЦЕНТНЫМ АНАЛИЗОМ, МЕТОДАМИ РСР И ФЛЮОРЕСЦЕНТНОЙ ГИБРИДИЗАЦИИ *IN SITU*

НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей¹,
Московский государственный университет
им. М. В. Ломоносова², Москва

В последнее десятилетие быстро развивается метод иммуномагнитной сепарации (ИМС) субклеточных структур и клеток, основанный на использовании магнитоуправляемых микросфер (ММ) и моноклональных антител (МКА). Чтобы определить исходные материалы и приборы, методы диагностики и биотерапии, применяемые при трансплантации костного мозга и стволовых кроветворных клеток (СКК), приведен обзор научных публикаций [1—101].

Поверхность микросфер, формируемая из полистирола, полиглutarового альдегида, полиакролеина, обеспечивает возможность адсорбции и химического связывания МКА. Образующиеся при этом конъюгаты специфично связываются с объектами-мишенями, и, направленно перемещаясь в магнитном поле, увлекают мишени за собой в сторону увеличения градиента поля. Этим способом из биологических жидкостей

N.A.Brusentsov¹, T.N.Brusentsova²

DEVELOPMENT OF BIOLOGICAL DRUGS FOR CANCER DIAGNOSIS AND THERAPY: ANTIGEN IMMUNOMAGNETIC SEPARATION AND ITS COMBINATION WITH IMMUNOFLUORESCENCE ASSAY, PCR AND FLUORESCENT *IN SITU* HYBRIDIZATION

Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors¹,
M.V.Lomonosov Moscow State University², Moscow

Over the last decade there was a marked advance in development of immunomagnetic separation (IMS) of subcellular structures and cells as based on the use of magnet-driven microspheres (MM) and monoclonal antibodies (MAb). The attached references [1-101] describe materials and instruments, diagnosis and bi-otherapy methods used in bone marrow and stem hemopoietic cells (SHC) transplantation.

Microsphere surface made of polystyrene, polyglutar aldehyde, polyacroleine provide MAb adsorption and chemical binding. The resultant conjugates bind specifically to targets and transfer the targets towards field gradient increase in magnetic field. This technique ensures separation of proteins, nucleic acids, chromosomes, cells and microorganisms from biological fluids [3,4,8,15,17,18,20,28-30, 33,34,46-48,52,55,57,59,60,63, 66,76,78,84,93,94,96,101]. The MM production technology is