

РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ ДИСПЛАСТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ У ЖЕНЩИН

© Егоренкова Н.В.^{*}, Бирюкова Е.В.[♦]

Московский государственный медико-стоматологический университет,
г. Москва

Диспластические заболевания молочных желез являются фоновым состоянием для развития рака молочной железы у женщин, который по распространенности среди онкологических заболеваний занимает первое место. Определить все причины, приводящие к развитию заболевания молочных желез на сегодняшний день не возможно. Мы остановились на выявлении взаимосвязи между двумя наиболее распространенными заболеваниями в популяции: метаболический синдром и мастопатия. В основе метаболического синдрома нами рассмотрено ожирение, и как фактор его развития инсулинорезистентность. А соответственно лечение инсулинорезистентности приведет к устранению одной из наиболее распространенных причин развития рака молочной железы.

Метаболический синдром (МС) – кластер гормональных и метаболических нарушений, объединенных общим патофизиологическим механизмом – инсулинорезистентностью – представляет собой острейшую медико-социальную проблему современности. Большинство пациентов с МС – это популяция людей активного трудоспособного возраста.

В настоящее время сформулирована концепция метаболического синдрома, согласно которой ожирение, преимущественно андроидного типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе являются звеньями единой цепи обменных расстройств, ведущим звеном в которой является инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Вопрос о частоте метаболического синдрома у больных раком молочной железы (РМЖ) связан с рядом практических проблем: особенностями клинического течения РМЖ (рецидивирование, метастазирование, выживаемость), влиянием на выбор тактики лечения. Наличие метаболического синдрома у онкологических больных ассоциировано с угнетением иммунологической реактивности организма, более выраженным повреждением ДНК, влиянием на процессы ангиогенеза и метастазирования, а также индукцией дополнительной коморбидности, включая сердечно-сосудистую и почечную патологии. Рак молочной железы (РМЖ) – одна из самых важных проблем современной медицины, серьезная угроза здоровью женщины.

^{*} Кафедра Эндокринологии и диабетологии. Научный руководитель: Бирюкова Е.В., профессор, доктор медицинских наук.

[♦] Профессор, доктор медицинских наук.

Ежегодно в мире регистрируют более 1 млн. новых случаев РМЖ. В структуре онкологической заболеваемости женщин во всем мире РМЖ занимает первое место, а по числу смертей от рака у женщин – второе место. Наиболее высокая заболеваемость в США и Западной Европе – 25-30 % всех новых случаев рака у женщин и 18-20 % всех смертей при опухолях у женщин.

В России за 2005 г. было выявлено 49548 новых случаев заболевания, что составляет примерно пятую часть (19,8 %) всех опухолей у женщин, а число умерших составило 22830 (17,3 %).

Темпы роста заболеваемости РМЖ значительно опережают рост смертности.

Фибро-кистозная мастопатия с пролиферирующими эпителиальными клеточными элементами ассоциирована с высоким риском последующего рака молочной железы (РМЖ), особенно при атипии клеточных элементов и является фоновым состоянием для развития РМЖ.

Далее идут данные о частоте факторов риска развития РМЖ при ФКМ диффузного характера, среди которых можно выделить 4 основных группы:

- риск до 10 % – бесплодие, ранний климакс, масса тела первого ребенка более 4 кг при рождении, длительный перерыв в половой жизни (более 10 лет), гипопункция щитовидной железы, нарушение ф-ции гипофиза, надпочечников, кисты яичников;
- 10-20 % – курение, радиация, применение ОК, первые роды старше 30 лет, желтуха в анамнезе, рак других органов у родственников, травмы молочной железы, избыточная масса тела более 10 кг (17,8 %);
- 20-30 % – избыток материнского молока при кормлении, кормление ребенка меньше 5 месяцев, длительные менструации, невращения и др. психоневрологические расстройства, фибромиома матки, рак гениталии и молочной железы у родственников;
- 30-40 % – сниженная половая активность, вегетососудистая дистония, хр. гепатохолецистит, гиперфункция щитовидной железы, хр. воспаление матки и придатков.

Безусловно, многие факторы спорны, но нельзя не обратить внимание на то что в каждой группе ФКМ присутствуют одно или несколько эндокринных заболеваний. То есть, когда говорят об эндокринных факторах онкологического риска, подчеркивается вероятностная природа опухолевого процесса, свидетельствующая против того, что гормоны можно считать полными канцерогенами. Действительно, избыточная гормональная стимуляция и нарушения гормонального равновесия, которые еще в 20-50-х годах А. Липшиц рассматривал как «эндокринную подложку» некоторых онкологических заболеваний, во многом не утратили и скорей всего не утратят своего значения. Многие вышеуказанные взаимосвязи заболеваний хорошо изучены: в частности влияние функции щитовидной железы на состояние молочных желез. Однако хотелось бы обратить внимание на то, что каждая 5 женщина, страдающая ФКМ, имеет избыточную массу тела, что в сочета-

нии приводит к запуску механизмов, приводящих к РМЖ. Факторы, predisposing к развитию опухолей гормонозависимых тканей, по крайней мере, частично совпадают с гормонально-метаболическими промоторами (такими как инсулинорезистентность, нарушенная толерантность к глюкозе, висцеральное ожирение, активация системы инсулиноподобных факторов роста / ИФР / и т.д.) целого ряда иных основных неинфекционных заболеваний человека. Рассмотрим некоторые из них:

Лептин, обнаруженный в жировой ткани в 1994-1995 гг., первоначально рассматривали как ограничитель ожирения: его концентрация в крови возрастает пропорционально увеличению веса тела. Позже оказалось, что лептин, скорее, служит метаболическим сигналом, свидетельствующим о достаточности энергетических ресурсов. На самом деле при голодании даже у людей с ожирением его содержание в крови уменьшается наряду с повышением аппетита и ограничением расхода энергии. Также он влияет на функцию надпочечников, щитовидной железы и гонад (в некоторых ситуациях восстанавливает нарушенную продукцию гонадотропинов). Благодаря собственным специфическим рецепторам этот пептид участвует в синтезе стероидов в яичниках, тестикулах и плаценте, а также модулирует функцию предстательной железы. Более того, он может повышать активность ароматазы (фермента, катализирующего синтез женских половых гормонов – эстрогенов) в нормальных и опухолевых эпителиальных клетках молочной железы. Это становится особенно важным, поскольку маммарный эпителий практически окружен жировой тканью.

Секретируемый жировой тканью ингибитор-1 активатора плазминогена (PAI-1) принадлежит к семейству ингибиторов сериновых протеаз и, по определению, участвует в свертывании крови, нарушение которого провоцирует онкогенез и атерогенез. Отсюда вполне понятна особенность этого ингибитора – повышение его содержания в крови у больных ожирением и при синдроме инсулинорезистентности. Имеются данные о том, что степень риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний зависит от концентрации в крови PAI-1, а его секреция в жировой ткани усиливается под влиянием фактора некроза опухолей.

Хроническая гиперинсулинемия посредством инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), связывающегося с рецепторами к IGF-1 (IGF-1R) в тканях молочных желез, приводит к возникновению пролиферативных изменений с формированием диспластических заболеваний молочных желез и рака молочной железы. Биоактивность IGF-1 обусловлена несколькими факторами, в частности, экспрессией генов рецепторов к IGF-1 (IGF-1R) в ткани молочной железы, которая возрастает с увеличением индекса массы тела у женщин в постменопаузе.

И жировая ткань, и факторы, секретируемые ею, так или иначе связаны с образованием и обменом стероидных гормонов. Липофильность стероидов объясняет их растворимость в жире и, соответственно, накопление

в жировой ткани в весьма значительных концентрациях. С другой стороны, существует и иная сторона, в соответствии с которой стероиды образуются и взаимопревращаются в жировой ткани активно, т.е. за счет присутствующих в ней ферментов: ароматазы (превращающей андрогены в эстрогены), некоторых гидроксистероиддегидрогеназ (например, 11 β -, 17 β - и 3 β -ГСД) и стероид-5 β -редуктазы (конвертирующей мужской половой гормон тестостерон в его активное производное дигидротестостерон). Так, 11 β -ГСД 1-го типа катализирует в жировой ткани превращение биологически активного кортикостероида кортизона в более активный кортизол, а 17 β -ГСД – более «слабых» фракций андрогенов и эстрогенов в их более мощные в биологическом смысле производные. Одно из следствий усиленной экспрессии 11 β -ГСД и избыточного действия кортикостероидов – развитие инсулинорезистентности, гипертонии и ожирения печени.

Возможно, подход, который применяется для устранения метаболического синдрома и ассоциированных с ним эндокринных нарушений, может быть использован с превентивной и терапевтической целью в онкологии. Практически случайно при проведении большого описательного эпидемиологического исследования учёные обнаружили: у группы больных сахарным диабетом, принимавших препарат метформин (бигуанид, обычно используемый для лечения СД 2 типа, действует как сенситизатор инсулина и приводит к торможению глюконеогенеза в печени) риск развития онкологических заболеваний был на 40 % ниже, чем в остальной популяции. Такое наблюдение повлекло ряд новых исследований. Предполагаемый механизм появления профилактического эффекта метформина – изменение эпигенетической регуляции клеток опухоли за счёт снижения уровня гормонов, стимулирующих их рост (в частности, инсулиноподобного фактора роста – 1 в печени).

Тем не менее, пожалуй, наиболее важным стимулом к дальнейшей разработке противоопухолевого направления в использовании метформина являются современные взгляды на то, каким образом ассоциированные с возрастом и образом жизни эндокринно-обменные нарушения повышают риск развития гормонозависимых новообразований. Эти нарушения, частично перечисленные выше и обозначаемые ныне как метаболический синдром инсулинорезистентности, и могут, среди прочего, приводить к гиперкоагуляции, иммунодепрессии и другим проявлениям снижения противоопухолевой резистентности. В условиях нарушенной толерантности к углеводам усиливается утилизация свободных жирных кислот, что совместно с развивающимся по мере старения снижением митохондриальной функции и дисфункцией рецепторов активаторов пролифераторов пероксисом (PPAR) и ряда цитокинов (в частности, TNF α) способствует прогрессированию инсулинорезистентности / гиперинсулинемии и их пробластомогенных следствий. Так, гиперинсулинемия способна оказывать влияние на стероидогенез, увеличивает свободную фракцию эстрадиола и тестостерона, а в комбинации с системой ИПФР формирует дополнительную базу для уси-

ления клеточной пролиферации. С другой стороны, само состояние инсулинорезистентности может поддерживаться или модифицироваться пептидами, преимущественно секретируемыми жировой тканью и обозначаемыми как адипоцитокины (лептин, резистин, адипонектин и др.), а также рядом других факторов, в том числе, ассоциированных с внешними воздействиями и с состоянием генома.

Таким образом, инсулинорезистентность, наряду с другими факторами, приводит не только к формированию метаболического синдрома, но и лежит в основе диспластических процессов в молочной железе, которые имеют множество названий в литературе: мастопатия, фиброзно-кистозная мастопатия, фиброзно-кистозная болезнь, дисгормональная гиперплазия, болезнь Реклю, болезнь Вильяминаова, болезнь Шиммельбуша, склеро-кистозный мастоз, но в конечном итоге являются факторами риска развития РМЖ.

Список литературы:

1. Маммология / Под ред. Харченко В.П., Рожкова Н.И. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Тарутинов В.И. молочная железа: рак и предраковые заболевания. Книга плюс. – Киев, 2009.
3. Семинар по клинической маммологии / Под ред. Давыдова М.И., Летягина В.П. – М., 2006.
4. Мельниченко Г.А., Токмакова А.Ю., Колода Д.Е., Лаврищева Н.В. Эндокринные заболевания. – М.: Литтерра, 2009.
5. Ройтберга Г.Е. Метаболический синдром. – М.: МЕДпресс-информ, 2007.

ИНСОМНИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЯ ТРЕВОГИ-ДЕПРЕССИИ СРЕДИ СТУДЕНТОВ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ

© Лебедева Ю.С.*

Оренбургская государственная медицинская академия
Минздравсоцразвития России, г. Оренбург

Нарушение сна (инсомния) выявляется у студентов медицинской академии после двухлетнего обучения, что подтверждается анализом по самоопросникам Сомнологического Центра Минздрава РФ. Выявление тревоги-депрессии больше, чем у половины исследуемых студентов требует дальнейших исследований по психологической помощи им.

* Студент кафедры Неврологии, медицинской генетики. Научный руководитель: Аптикеева Н.В., кандидат медицинских наук, доцент.