УДК 618.19-006.6-092(045)

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОБЛЕМЫ ПАТОГЕНЕЗА

Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А.

ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России», Саратов, e-mail: olga.zlobnowa@yandex.ru

В статье проведен анализ данных литературы по проблемам этиологии и патогенеза рака молочной железы, а также результатов собственных исследований авторов по изучению характера и механизмов развития паранеопластических расстройств при указанной патологии на основе комплексного обследования больных узловой и отечно-инфильтративной формами рака молочной железы. Авторы приходят к заключению, что в механизмах опухолевой прогрессии при указанной патологии важная роль должна быть отведена не только инициирующим механизмам онкогенной трансформации клеток, но и особенностям системных паранеопластических расстройств, влияющих на интенсивность элиминации опухолевых клеток и способствующих развитию опухолевой прогрессии.

Ключевые слова: рак молочной железы, канцерогенез, паранеопластические расстройства

BREAST CANCER: PATHOGENESIS ISSUES

Chesnokova N.P., Barsukov V.Y., Zlobnova O.A.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «V.I. Razumovsky Saratov State Medical University under the Ministry of Healthcare and Social Development of Russia», Saratov, e-mail: olga.zlobnowa@yandex.ru

The authors analyzed papers on issues of breast cancer etiology and pathogenesis alongside with their own researches aimed at the study of nature and mechanisms of paraneoplastic disorders in the mentioned pathology on the basis of complex examination of patients with node-positive and inflammatory breast cancer. The authors have come to the conclusion that when talking about mechanisms of neoplastic proliferation in the said pathology one should pay equal attention to both initiating mechanisms of oncogenic transformation of cells and peculiarities of paraneoplastic disorders influencing tumor cells elimination and contributing to development of neoplastic proliferation.

Keywords: breast cancer, carcinogenesis, paraneoplastic disorders

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[9].

Представления о молекулярно-клеточных механизмах онкогенной трансформации клеток претерпели значительную эволюцию на протяжении ряда последних десятилетий [3, 4, 9, 8, 10].

Как известно, инициирующими факторами малигнизации клеток различной морфофункциональной организации являются разнообразные по природе канцерогены химической, физической, биологической природы, в том числе вирусы, гормоны и генотоксические продукты их метаболизма [17].

Естественно, что при чрезвычайной гетерогенности этиологических факторов развития неоплазий не могла сформироваться достаточно быстро доминирующая концепция патогенеза онкогенной трансформации клеток: их активации или промоции, с последующей опухолевой прогрессией.

В ранних исследованиях по канцерогенезу делался акцент на эпигеномных механизмах развития неоплазий, и, безусловно, ряд положений этого направления носит не только исторический характер, но может быть в определенной степени ассоциирован с современными вирусо-генетической и онкогенной теориями канцерогенеза. К настоящему времени одной из ведущих концепций канцерогенеза является мутационная теория, согласно которой все канцерогены обладают мутагенной активностью, хотя не все мутагены являются канцерогенами.

В механизмах индукции канцерогенеза важная роль отводится онкогенным ДНК- и РНК-содержащим вирусам, способным инкорпорировать свою ДНК или ДНК-копию в геном хозяина с последующей возможной онкогенной трансформацией клетки в случае экспрессии протоонкогенов. Как известно, вирусо-генетическая теория Л.А. Зильбера явилась основой для формирования современной теории канцерогенеза – теории онкогенов, протоонкогенов и антионкогенов [8, 10].

Установлено, что в опухолевой трансформации клеток, возникающей под влиянием различных индукторов канцерогенеза, принципиально участвуют следующие категории генов:

1. Онкогены- стимуляторы функций.
2. Гены роста и пролиферации клеток (Myc, Ras, Los, ABL и другие).

3. Антионкогены (потеря функции).

4. Гены, отвечающие за программированную смерть клетки (апоптоз):

– отменяющие программированную смерть: Bcl-2 (стимуляция функций);

– гены смерти клеток – p53 (потеря функции).

Онкогены как специфический химический материал, кодирующий информацию об определенном химическом продукте, впервые были идентифицированы в составе ретровирусов. Геном типичного не трансформирующего ретровируса представляет собой две молекулы односпиральной РНК. Основные гены вируса относятся к трем регионам: gag кодирует структурные белки вирион частицы, env– белки оболочки вириона, ген pol – несет информацию об обратной транскрипции. Последний обеспечивает образование ДНК-копии на матрице РНК-вируса.

В настоящее время очевидны следующие механизмы активации протоонкогенов:

1) амплификация протоонкогенов, в результате чего резко возрастает их общая активность, что может привести к малигнизации клетки;

2) мутации протоонкогенов, приводящие к их активации, и ингибиция антипротоонкогенов;

3) транслокация протоонкогенов в локус с функционирующим промотором;

4) аддукция промотора рядом с протоонкогеном. В качестве промотора могут выступать ДНК-копии определенных участков онкорнавирусов, а также мобильные генетические структуры, способные перемещаться и встраиваться в различные участки генома.

В геноме человека предполагается наличие около 100 протоонкогенов, выполняющих следующие функции:

1) кодирование ростовых факторов, их рецепторов и пострецепторных передатчиков;

2) кодирование блокаторов запрограммированной гибели клеток, контактного ингибирования пролиферации.

Трансформация протоонкогенов в онкогены приводит к их экспрессии и синтезу онкобелков. При этом онкобелки продуцируются перманентно в увеличенном количестве или в качественно измененном состоянии. Наряду с приведенными выше общепринятыми положениями канцерогенеза, в настоящее время сформулированы особенности молекулярно-клеточных механизмов онкогенной трансформации клеток и формирования их атипизма при тех или иных нозологических формах онкозаболеваний.

В данной статье предпринята попытка систематизировать сведения, касающиеся этиологических факторов, факторов риска и молекулярно-клеточных механизмов развития рака молочной железы, в частности роли системных паранеопластических расстройств в патогенезе опухолевой прогрессии при указанной патологии.

Рак молочной железы (РМЖ) – одно из самых распространенных онкологических заболеваний у женщин. Заболеваемость РМЖ в России, как и в большинстве развитых стран мира, имеет тенденцию к неуклонному росту, занимая с 1985 г. первое место среди злокачественных новообразований у женщин. Так, в 2009 г. заболеваемость РМЖ составила 68,8 на 100 тысяч женского населения, что на 15% выше по сравнению с показателями 2005 г. Показатель заболеваемости в 2009 году по Саратовской области увеличился и составил 77,8 на 100 тысяч женского населения [5].

Современная теория канцерогенеза протоонкогенов-онкогенов-антионкогенов находит реальное подтверждение в механизмах развития рака молочной железы, о чем свидетельствует экспрессия на мембранах малигнизированных клеток онкобелков, в частности, рецепторных белков к эстрогенам, прогестерону, соматостатину, к эпидермальному и инсулиноподобным факторам роста, к цитокинам и другим соединениям различной функциональной значимости. В настоящее время установлено, что рак молочной железы возникает при чрезмерной экспрессии онкобелков-переключателей клеточного цикла в случае трансформации протоонкогена PRADI в онкоген, а также ряда других онкогенов: erb B, myc, myb, H-ras, N-ras, K-ras [16].

Обнаружено, что количество онкогенов семейства Ras в клетках культуры рака молочной железы MCF-7 увеличено в 20 раз. При введении клонированного онкогена человека c-Ha-ras-1 в нормальные эпителиальные клетки мышей возникало развитие инвазивного рака молочной железы у бестимусных мышей.

Известно, что в случаях развития агрессивных опухолей молочной железы, не содержащих стероидных рецепторов, с прогностически неблагоприятным исходом обнаруживаются амплификация и усиленная экспрессия ряда онкогенов. Так, эстроген-рецепторнегативная раковая клетка молочной железы имеет на поверхности большое количество рецепторов к эпидермальному фактору роста. В первичных опухолях молочной железы чаще всего возникают мутации и экспрессия трех онкогенов Her2/neu, C-mys, Int-2, а также в супрессорных генах – гене P53 и гене ретинобластомы RB [11].

Онкоген Her2 или c-erB/2 – человеческий аналог гена neu – гомологичен гену рецептора эпидермального фактора роста (c-erB/1). Белковый продукт гена Her2/neu/c-erbB/2-p185neu обладает тирозинкиназной активностью, является трасмембранным рецептором, подобным рецептору эпидермального фактора роста. Оценка экспрессии и/или амплификации гена Her2/neu в опухолях 11408 больных раком молочной железы не выявила сколько-нибудь значительных различий между частотой амплификации и гиперэкспрессии указанного гена. Однако нет единой точки зрения относительно значения гена Her2/neu для безрецидивной выживаемости больных, а также прогнозирования реакции на эндокринную и химиотерапию [18]. Тем не менее в проведенных нами исследованиях обнаружено, что наличие поверхностного рецептора Her2/neu выявлено у 20–30 % больных раком молочной железы с особенно плохим прогнозом [2].

По данным ряда авторов, установлено, что другой онкоген – c-mys экспрессируется в 17,1 % наблюдений первичного рака молочной железы и в 33 % – в группе больных с последующим развитием метастазов [15]. Опухоли с экспрессированным c-mys-онкогеном у больных метастатическим раком молочной железы слабее реагируют на химиотерапию, а не на эндокринную терапию, чем опухоли с нормальным количеством копий c-mys.

Большую роль в механизмах индукции пролиферации при неоплазиях отводят онкобелкам – гомологам рецепторов ростовых стимуляторов, а также полирецепторным передатчикам, управляющим клеточным циклом. В последнем случае объектом действия онкобелков могут быть тирозиновые протеинкиназы, ГТФ-связывающие белки, ядерные транскрипционные факторы. Взаимодействие ростовых факторов с мембранными рецепторами приводит к каскаду внутриклеточных метаболических реакций – активации фосфолипазы С, инициирующей продукцию инозит-фосфатов и диацил-глицерин с последующим освобождением в цитозоль кальция и стимуляцией кальмодулинзависимых протеинкиназ (PIP2-путь).

Под влиянием ростовых факторов (гормонов, цитокинов) возможна активация ГТФ-связывающих белков – G белков, ras-белков, RafI- связывающего белка, стимулирующих фосфорилирование митоген-активируемых протеинкиназ.

Финальные стадии процесса фосфорилирования контролируются в фазе G, белками-циклинами Е и Д, формирующими комплекс с продуктами генов клеточного деления (cdc) – протеинкиназой cdc2, запускающей репликацию ДНК. В фазе G2 индуцируется синтез циклинов В, связывающих протеинкиназу; cdc2, активируют ее и запускают митоз. После завершения митоза циклины разрушаются. Работа циклинов стимулируется С-протоонкогеном bcl и нарушается под воздействием антипротоонкогена p53, антициклиновых антител [8, 10].

Нормальный рост молочной железы и ее развитие регулируются сложным взаимодействием многих гормонов и факторов роста. Клетки молочной железы сами секретируют некоторые из них и, таким образом, выполняют аутокринные функции. Кроме того, малигнизированные клетки молочной железы экспрессируют рецепторы многих полипептидных факторов и гормонов.

Точные биологические процессы, которые возникают в молочной железе и затем индуцируют канцерогенез, пока неизвестны. Ключ к пониманию этих процессов – в изучении жизнедеятельности нормальных клеток. Упомянутые гормоны и факторы роста играют важную роль в клеточном делении и развитии молочной железы, лактации, а при необходимости – в инвалюционных процессах в ней после прекращения функций.

В настоящее время одной из ведущих концепций рака молочной железы является точка зрения о важной роли усиленной гормональной стимуляции пролиферативных процессов при развитии неоплазии [4].

Детальное изучение характера нарушений гормонального баланса, в частности уровня эстрогенов, прогестерона, тиреоидных гормонов в патогенезе РМЖ предпринято нами в процессе комплексного обследования 154 пациенток, находившихся на стационарном лечении в онкологическом отделении НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Саратов-II» ОАО «РЖД» в период с 2009 по 2011 г., в динамике распространения неоплазии при узловой форме РМЖ [7,12]. Результаты исследования уровня эстрогенов в крови больных узловой формой РМЖ позволили обнаружить , что на начальных стадиях опухолевого процесса (у пациентов без метастазов) уровень эстрадиола в крови не изменялся относительно таковых показателей группы контроля, в то же время отмечалось резкое снижение содержания в крови свободного эстриола и возрастание уровня прогестерона.

В динамике опухолевой прогрессии у пациентов с узловой формой РМЖ, но наличием регионарных метастазов отмечалось резкое увеличение содержания эстрадиола относительно группы контроля и пациентов с начальными стадиями развития заболева-

ния. Уровень свободного эстриола у пациенток данной группы оставался стабильно низким. Уровень прогестерона снижался по отношению к эстрадиолу Исследование позволило выявить выраженные расстройства в метаболизме половых гормонов, проявляющиеся увеличением содержания в крови эстрадиола – высокоактивной фракции эстрогенов, а также снижением уровня эстриола – менее активного гормона – метаболита эстрадиола. Как оказалось, одним из проявлений гормонального дисбаланса при опухолевом процессе является закономерное снижение содержания в крови конкурентного ингибитора биологических эффектов эстрогенов – прогестерона, коррелирующее со стадией распространения неоплазии. Указанные сдвиги гормонального баланса наблюдались в разных возрастных группах пациентов больных раком молочной железы, достигая максимальных сдвигов в пре- и менопаузальный периоды[12].

Касаясь значимости нарушения баланса эстрогенов и прогестерона в инициации онкологического процесса, следует отметить, что указанным гормонам отводится роль промотора в индукции канцерогенеза при РМЖ. Итогами взаимодействия эстрогенов – рецепторов, ERE и транскрипционных генов – являются стимуляция трансформирующего фактора роста альфа (TGF-alfa), подавление трансформирующего фактора роста бета (TGF-beta) и стимуляция инсулиноподобного фактора роста (IGF) [4].

Эстрогены позволяют микроочагам увеличиться и копировать ER для поддержания роста. Роль гиперпродукции эстрогенов в генезе рака молочной железы подтверждается и таким фактом: женщины, перенесшие овариоэктомию в возрасте до 30 лет по неопухолевым причинам, заболевают раком молочной железы в 2 раза реже, чем те, у которых подобных операций не было.

Как известно, эстрогениндуцированные белки регулируют пролиферацию клеток. Под влиянием эстрогенного контроля сами клетки синтезируют и секретируют факторы роста, которые оказывают стимулирующее аутокринное и паракринное действия на строму.

Согласно полученным нами данным, нарушение гормонального баланса в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе при РМЖ сочетается с нарушениями баланса гормонов в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системе в виде возрастания уровня тироксина и трийодтиронина в крови при одновременном снижении содержания тиреотропного гормона на ранних и метастатических стадиях рака молочной железы. Причем гиперпродукция тироксина и трийодтиронина в динамике распространения неоплазии при раке молочной железы, подавляющая продукцию тиреотропного гормона гипофизом, свидетельствует о сохранении принципа «обратной связи» между содержанием тиреоидных гормонов в крови и характером центрогенных регуляторных влияний на щитовидную железу, не только на ранних, но и на метастатических стадиях опухолевого процесса.

Приведенный выше анализ литературы по проблемам этиологии и патогенеза опухолевого процесса свидетельствует о том, что усилия отечественных и зарубежных исследователей направлены на установление молекулярно-клеточных механизмов трансформации клеток, развития стадии промоции и опухолевой прогрессии. Однако, как известно, малигнизация клетки еще не означает развития опухолевого процесса и тем более онкологического заболевания. В условиях нормы опухолевые клетки подвергаются элиминации за счет неспецифических механизмов резистентности и специфических иммунологических механизмов защиты.

Однако проведенные нами исследования свидетельствуют о развитии иммунодефицитного состояния при РМЖ и соответственно о недостаточности механизмов элиминации малигнизированных клеток из организма. Так, изучение функциональной активности Т- и В-системы лимфоцитов в динамике распространения опухолевого процесса при узловой и отечно-инфильтративной формах РМЖ позволило установить, что характерной особенностью указанных заболеваний является формирование недостаточности клеточного и гуморального звеньев иммунитета, коррелирующей со степенью распространения опухолевого процесса. Так, при узловой форме РМЖ на ранних стадиях заболевания (I-IIA стадии) имеют место недостаточность содержания в крови CD3-Т-лимфоцитов, CD4-Т-лимфоцитов, возрастание уровня CD8-Т-лимфоцитов, снижение соотношения CD4/ CD8-Т-лимфоцитов [1, 7, 14]. Определенные сдвиги претерпевает антителопродуцирующая способность В-лимфоцитов, о чем свидетельствует снижение содержания в крови уровня иммуноглобулинов всех классов: IgG, IgA, IgM [1, 13].

По мере метастазирования опухоли у больных узловой формой РМЖ (IIB-стадия) отмечается прогрессирование иммунодефицитного состояния – возникает формирование более выраженной иммуносупрессии по В- и Т-системам лимфоцитов: уровни CD3- и CD4-Т-лимфоцитов, уровень IgG, IgA, IgM снижается, одновременно резко падает и количество NK-клеток [3, 14].

Развитие первичной отечно-инфильтративной формы РМЖ также имеет место на

фоне иммунодефицита по В- и Т-системам лимфоцитов, уровню NK-клеток, более выраженного по сравнению с узловой формой развития заболевания [6].

Таким образом, проведенные исследования убедительно свидетельствуют о важной роли иммуносупрессии в нарушениях элиминации опухолевых клеток, развитии стадии промоции и метастазирования при РМЖ [1].

В последние годы важная роль в механизмах онкогенной трансформации клеток различной морфофункциональной организации, а также стадий промоции и опухолевой прогрессии отводится химическим канцерогенам экзогенной и эндогенной природы, в частности свободным радикалам.

Детальное изучение роли активации свободнорадикального окисления в механизмах индукции рака молочной железы и опухолевой прогрессии при указанной патологии проведено рядом исследователей г. Саратова [1, 2, 7, 13]. Развитие РМЖ закономерно сочетается с паранеопластическими расстройствами в виде активации процессов липопероксидации, недостаточности антирадикальной защиты клеток, возникновения синдромов цитолиза и аутоинтоксикации. Причем минимальные сдвиги в виде незначительного увеличения содержания в крови и в зоне неоплазии промежуточных продуктов липопероксидации – МДА, ДК, а также недостаточности СОД, снижения уровня витамина Е, перикисной резистентности эритроцитов, увеличения активности сывороточных трансаминаз имеют место уже при начальных стадиях развития узловой формы РМЖ (I- IIA стадии заболевания). По мере метастазирования опухоли (IIB стадия) прогрессирующе возрастают в крови и в зоне неоплазии продукты липопероксидации, уровень МСМ, усугубляются недостаточность антирадикальной защиты клеток и развитие синдрома цитолиза. Первичная отечно-инфильтративная форма РМЖ (T4bN0M0) также характеризуется выраженным накоплением в зоне неоплазии и в крови МДА, ДК, подавлением иммунологического надзора за внутренней средой и антирадикальной защиты клеток, резким усилением аутоинтоксикации и цитолиза, по сравнению с узловой формой РМЖ, увеличением процента экспрессии онкорецептора HER2/neu на малигнизированных клетках[3].

Таким образом, в зоне неоплазии, независимо от клинической формы рака молочной железы (узловой или отечно инфильтративной), возникают активация процессов липопероксидации и недостаточность антирадикальной защиты клеток, прогрессирующие по мере метастазирования опухоли. Избыточное накопление продуктов липопероксидации в зоне неоплазии индуцирует эпигеномные механизмы нарушения межклеточного взаимодействия, обусловленные разрушением липидных компонентов биологических мембран [3, 7]. Как установлено, далее в динамике адекватной комплексной терапии при узловой и первичной отечно-инфильтративной формах РМЖ необходим мониторинг показателей содержания в крови продуктов липопероксидации, особенно после проведения лучевой и полихимиотерапии, обеспечивающей не только эрадикацию опухолевых клеток, но и развитие синдрома цитолиза за счет свободнорадикальной дезорганизации биомембран. Причем наиболее чувствительными показателями недостаточности антирадикальной защиты клеток являются подавление активности СОД, снижение уровня витамина Е в крови и перекисной резистентности эритроцитов; подавление активности СОД, снижение уровня витамина Е и сульфгидрильных групп в опухолевой ткани, коррелирующие с характером и степенью метастазирования неоплазии и усугубляющиеся на фоне полихимио- и лучевой терапии.

К числу паранеопластических расстройств при различных клинических формах РМЖ относят изменения, возникающие со стороны клеточного состава периферической крови, характеризующиеся развитием лейкопении, анемии, лимфопении, тромбоцитопении, прогрессирующие на фоне полихимио- и лучевой терапии.

Изменения клеточного состава периферической крови закономерно сочетаются с расстройствами коагуляционного потенциала крови, активации системы фибринолиза, протеолитических систем крови в частности [13].

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что индукция опухолевого процесса не возникает как следствие простого однократного мутационного события. Канцерогенез носит «многошаговый» характер. Для формирования злокачественной опухоли необходимы по крайней мере две или более мутаций в клетках одного и того же клона – прародительской и дочерней. В то же время очевидно, что развитие онкогенной трансформации еще не означает формирования опухолевого процесса и тем более заболевания. В патогенезе РМЖ, как и неоплазий других локализаций, важная роль должна быть отведена характеру паранеопластических расстройств, способствующих опухолевой прогрессии. Однако установление закономерностей развития системных паранеопластических расстройств при РМЖ требует дальнейшего разрешения в целях патогенетического обоснования новых принципов терапии онкологических

заболеваний, направленных на устранения системных протоонкогенных метаболических и функциональных сдвигов, возникающих при неоплазии.

Список литературы

1. Барсуков, В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П. Рак молочной железы: патофизиологические и клинические аспекты. – Саратов, 2007. – С. 268.
2. Барсуков В.Ю., Н.П.Чеснокова О патогенетической взаимосвязи активации процессов липопероксидации и усилении экспрессии HER2/neu в зоне неоплазии при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы // Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы: материалы IV Международной ежегодной конференции «Белые ночи». – СПб., 2007. – С. 51.
3. Барсуков В.Ю., Плохов В.Н., Чеснокова Н.П. Закономерности паранеопластических расстройств при отечно-инфильтративной форме рака молочной железы // Современные проблемы науки и образования. – 2008. – №1. – С. 13–18.
4. Бернштейн, Л.М. Функциональная бивалентность эстрогенов и феномен переключения эстрогенного эффекта: роль в развитии возрастной патологии / Л.М. Бернштейн, Е.В. Цырлина, Т.Е. Порошина // Проблемы эндокринологии. – 2002. – Т. 48. – С. 17–25.
5. Давыдов М.И., Аксель Е.М.// Вестник РОНЦ им. Блохина РАМН. – 2010. – №2(Прил.1). – С. 55–56. Отчет по онкологической службе Областного онкодиспансера г. Саратова за 2009 год – С. 7.
6. Злобнова О.А. Характеристика показателей красной и белой крови у больных раком молочной железы под влиянием комплексной цитостатической терапии // Материалы 71-й межрегиональной научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием: тезисы. – Саратов, 2010. – С. 44.
7. Канцерогенез: патофизиологические и клинические аспекты / под общ. ред. В.М. Попкова, Н.П. Чесноковой, В.Ю. Барсукова. – Саратов: Изд-во: СГМУ, 2011. – 600 с.
8. Копнин, Б.П. Современные представления о механизмах злокачественного роста // X Российский онкологический конгресс: материалы конгресса. – М., 2006. – С. 99–102.
9. Кочан Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2002. – №3. – С. 32–36.
10. Лихтенштейн, А.В. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы / А.В. Лихтенштейн, В.С. Шапот // Патологическая физиология. – 1998. – №3. – С. 25–44.
11. Огнерубов, Н.А. Клинические и эндокринологические исследования при мастопатии и раке молочной железы / Н.А. Огнерубов, Н.Е. Кушлинский, И.А. Ткачева. – Воронеж, 1998. – 224 с.
12. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Злобнова О.А. Закономерности изменений гормонального баланса в динамике опухолевой прогрессии у больных раком молочной железы // Успехи современного естествознания. – 2011. – №4. – С. 47–54.
13. Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю., Плохов В.Н. Факторы риска развития рака молочной железы // Успехи современного естествознания. – 2008. – №1. – С. 30–36.
14. Сравнительная оценка состояния иммунологических механизмов защиты при солитарном и синхронном билатеральном раке молочной железы / Н.П. Чеснокова, В.Ю. Барсуков, Т.Д. Селезнева, О.А. Злобнова // Успехи современного естествознания. – 2010. – №10. – С. 58–64.
15. Berns E.M.J.J. Oncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatment / E.M. J.J. Berns, J.A. Foekens, I.L. Van Staveren // Gene. – 1995. – Vol.159. – P. 11–18.
16. Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience / L. Carey, E. Winer, G. Vialt, D. Cameron, L. Gianni // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication 28 September. – 2010.
17. Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer / B. Corkery, J. Crown, M. Clynes et al. // Ann. Oncol. – 2009. – Vol. 20(5). – P. 862–867.
18. Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study / R. Greil, M. Moik, R. Reitsamer et al. // Europ. J. Surg. Oncol. – 2009. – Vol. 35(10). – P. 1048–1054.

References

1. Barsukov V.Y., Plokhov V.N., *Chesnokov N.P. pectus cancer: pathophysiological et Volume aspectus.* Saratov. MMVII. pp. 268.
2. Barsukov V.Yu, Chesnokova N.P. *About pathogenetic habitudinem activation de lipidorum peroxidation et crevit expressio HER2/neu in area neoplasia in in edematous-infiltrative forma pectus cancer* // problematum de diagnosis et curatio pectus cancer: Edita de IV International Lorem conferentia «album Noctes.» sancti, MMVII. – pp.51.
3. Barsukov V.Yu, Plokhov V.N., Chesnokov N.P. *Zakonomernosti paraneoplastic perturbationes in edematous-infiltrative forma pectus cancer* / / Modern quaestiones scientia et educatio. – MMVIII. – no. I. – pp. 13–XVIII.
4. Bernstein L.M. *Eget bivalence de estrogen et estrogen effectus switching phaenomenon: munus in progressum aetatis pathologia* / L.M.Bernshteyn, E.V.Tsyrlina, T.E.Poroshina // problematum endokrinologii. 2002. T.48. pp. 17–XXV.
5. Davydov M.I., Axel, E. // Acta ipsum Instituti, Blokhin RAMN. MMX. – no II (Pril.1). – pp. 55-56. Fama Regionalis Cancri Dispensary oncology ministerium Saratov in MMIX – C. 7.
6. Zlobnova O.A. *Ratione de rubrum et album sanguinem cellulis in aegris pectus cancer sub influentia complexu cytostatic ame*t // Edita de 71st inter-Regionalis scientifica-practica conferentia alumni et iuvenes sapientes gentium participationem: abstrahit. – Saratov, MMX. – pp. XLIV.
7. *Carcinogenesis: pathophysiological et Volume aspectus* / Sub generali editorship. VM Popkov, N.P.Chesnokovoy, V.Yu. Barsukova. – Saratov: Izd: SSMU, MMXI, 600 p.
8. Octo. Kopnin, BP Moderni conceptus machinationes malignorum augmentum / B.P.Kopnin // X Russian Cancri Congressus: Edita Congressus. – Sl, 2006. pp. 99–CII.
9. Kochan, EA *Hypothetica geneticae ex carcinogenesis* / EA Kochan // Ros.zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. MMII. – no. 3. pp. 32–XXXVI.
10. Lichtenstein A.V. Tumore augmentum: textuum, cellulis, moleculis / A.V.Lihtenshteyn, V.S. Shapot / / vitiatam fiziologiya. MCMXCVIII. no. 3. pp.25-XLIV.
11. Ognerubov, N.A. *Volume et endocrinological studiis in mastopathy et pectus cancer* / N.A. Ognerubov, N.E. Kushlinsky, I.A. Tkacheva. Voronezh, MCMXCVIII. 224 p.
12. Chesnokov, NP, Barsukov, V.Yu., Zlobnova O.A. *Analogias mutationes in hormonal statera in in dynamica tumore progressio in aegris pectus cancer* / / res hodierna scientia. – MMXI. – no. IV. – pp. 47-LIV.
13. Chesnokov N.P, Barsukov V.Yu., Plokhov V.N. *Faktory periculum evolvere pectus cancer* // res hodierna scientia. – MMVIII. – no I. – pp. 30–XXXVI.
14. Chesnokov N.P, Barsukov V.Yu, Selezneva TD, Zlobnova OA *Comparativum taxatio immunological defensionem machinationes in solitariam et Synchroni bilateral pectus cance*r // res hodierna scientia. – MMX. – no. X. – pp. 58–64.
15. Berns, E.M.J.J. O*ncogene amplification and prognosis in breast cancer: relationship with systemic treatmen*t / E.M.J.J. Berns, J.A. Foekens, I.L. Van Staveren // Gene. 1995. Vol.159. pp. 11–18.
16. Carey L., Winer E., Vialt G., Cameron D., Gianni L. *Triplenegative breast cancer: disease entity or title of convenience* // Nature Review Clinical Oncology, advance online publication 28 September 2010.
17. Corkery B., Crown J., Clynes M. et al. *Epidermal growth factor receptor as a potential therapeutic target in triple negative breast cancer* // Ann. Oncol. 2009. Vol.20(5). pp. 862–867.
18. Greil R., Moik M., Reitsamer R. et al. *Neoadjuvant bevacizumab, docetaxel and capecitabine combination therapy for HER2/neu negative invasive breast cancer: efficacy and safety in a phase II pilot study* // Europ. J. Surg. Oncol. 2009. Vol.35(10). pp. 1048–1054.

Рецензенты:

Конопацкова О.М., д.м.н., профессор кафедры факультетской хирургии и онкологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздравразвития РФ, г. Саратов.

Моррисон В.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической физиологии ГОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздравсоцразвития РФ, г. Саратов.

Работа поступила в редакцию 06.02.2012.