

УДК: 618.19-006.6-02-039.4(045)

## СУТ БЕЗИ РАК ОЛДИ КАСАЛЛИКЛАРИНИНГ ХАВФ ОМИЛЛАРИ ВА РИВОЖЛАНИШ МЕХАНИЗМЛАРИ



Юлдашев Бахром Собиржанович, Хаджимуратова Мехрибон Хаджимуратовна  
Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали, Ўзбекистон Республикаси, Урганч ш.

## ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕДРАКОВОГО ЗОБАЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Юлдашев Бахром Собиржанович, Хаджимуратова Мехрибон Хаджимуратовна  
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии, Республика Узбекистан, г. Ургенч

## RISK FACTORS AND MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF PRECANCEROUS DISEASE OF THE BREAST

Yuldashev Bakhrom Sobirjanovich, Khadjimuratova Mehribon Khadjimuratovna  
Urgench branch of the Tashkent Medical Academy, Republic of Uzbekistan, Urgench

e-mail: [xamida.ibraximova@mail.ru](mailto:xamida.ibraximova@mail.ru)

**Резюме.** Мақолада рак олди касалликларидан фиброз-кистоз касаллик(ФКК)ёки мастопатиялар, сут безининг яхши сифатли дисплазиялари(СБЯД), фиброаденома(ФА) ва сут бези саратони (СБС) этиологияси ва хавф омилларининг ўзаро боғлиқлиги сут бези саратони хавфи ортиши билан боғлиқ бўлган ФКК нинг патогенези ва морфогенези, сут бези хужайраларидаги апоптотик омилларнинг ривожланиш механизмлари кенгроқ ёритилади. Бир қанча хавф омиллар аёлнинг танасида гормонал мувозанатни бузади, сут бези тўқималарида гиперэстрогенизм ва без эпителийсининг гиперпролифератсиясини келтириб чиқаради, бу эса ФКК ривожланишига, тугма ёки орттирилган ген шикастланиши бўлса СБС ривожланишига олиб келади. ФКК билан оғриган беморларда хал қилувчи омил биопсия натижасида олинган сут бези тўқималарининг морфологик текширувидир. ФКК нинг пролифератив бўлмаган шаклида СБС хавфи ошмайди ёки минимал даражада бўлади. ФКК нинг атипиясиз пролифератив шакли билан кўкрак саратони хавфи икки баробар ошса, атипик шакли билан 4 баробар ортади. ФКК нинг лобуляр ёки каналчалар карцинома in situ шакли билан СБС нинг хавфи максимал даражада –12 баробаргача ортади.

**Калит сўзлар:** сут бези ўсмаси, рак олди касалликлари, мастопатия, дисгормонал касалликлар, апоптоз, фиброаденома

**Abstract.** The article discusses the etiology of fibrocystic disease (FCD) or mastopathy, benign breast dysplasia (BBD), fibroadenoma (FA) and breast cancer (BC) from precancerous conditions, as well as the association of risk factors with an increased risk of breast cancer, more the pathogenesis and morphogenesis, mechanisms of development of apoptosis factors in breast cells are described in detail. FCD and breast cancer share a common etiology, most of the risk factors are the same for them. Multiple risk factors disrupt the hormonal balance in a woman's body, cause hyperestrogenism and hyperproliferation of the epithelium in the breast tissue, which leads to the development of FCD, and in the presence of congenital or acquired gene damage, to the development of breast cancer. Decisive in assessing the risk of breast cancer in patients with FCD is a morphological study of breast tissue obtained by biopsy. The risk of breast cancer does not increase or is minimal in the non-proliferative form of FCD. In the proliferative form of FCD without atypia, the risk of breast cancer increases by 2 times, with atypia - by 4 times. The risk of developing breast cancer in FCD with ductal or lobular carcinoma in situ is the highest and may increase 12-fold.

**Key words:** breast cancer, precancerous disease, mastopathy, dyshormonal diseases, apoptosis, fibroadenoma.

**Кириш.** ФКК сут безининг энг кенг тарқалган патологиясидир. ФКК статистик рўйхат билан юритилмайди, аммо ҳисоб китоблар ва турли муаллифларнинг фикрига кўра, унинг аёллар популяциясидаги частотаси 50% гача етади. [1, 2]. Хозирча ушбу патологияни ташхислаш ва даво-

лашнинг умумий қабул килинган терминологияси, ягона тамойиллари мавжуд эмас, айрим адабиётлар маълумотларига кўра бу масала бўйича фарқ тафовутлар келтирилган. Махаллий ва хорижий адабиётларда аниқланишича ушбу патология одатда, “мастопатия”, “фиброз-кистоз касал-

лик”, “фиброаденоматоз”, “сут безининг гормонал дисплазияси”, “сут беги яхши сифатли дисплазияси” атамалари билан ишлатилади. Бу атамаларнинг барчаси аслида сут бегида шиш, масталгия, тўқималарда диффуз ва тугунли ҳосилалар, баъзан сўргичдан патологик ажралмалар пайдо бўлиши билан тавсифланган кўкрак беги касалликларини билдириш учун ишлатилади. Сут безининг яхши сифатли касалликларида рентген маммографик ва ултратовуш текшируви (УТТ) ўтказганимизда ҳосилалар ва кисталар аниқланади, гистологик текширувда гиперплазия, каналчалар ва бўлақлар тузилмаларда эпителий тўқималарининг атипик гиперплазияси, бириктирувчи тўқималарнинг гиперплазияси аниқланади. Узоқ вақт давомида бу СБС нинг олдининг босқичи сифатида қаралган, ФКК алоҳида нозологик бирлик сифатида XIX аср охирида ажратилган. Хозирги кунда ФКК ҳақида қарашлар сезиларли даражада ўзгаришга учраган, умуман олганда бу патология кўкракдаги онкологик жараённинг олдинги босқичи эмас. Бироқ СБС ривожланишидаги ФКК ролини эътиборсиз қолдирмаслик керак. СБС билан касалланиш даражаси юқори бўлган мамлакатларда ФКК тарқалиши ҳам юқори; СБС билан касалланиш даражаси паст бўлган мамлакатларда ФКК билан касалланган аёллар сони ҳам пастлиги аниқланган. XX асрда кўплаб мамлакатларда СБС билан касалланишнинг барқарор ўсиши ФКК тарқалишининг параллел ўсиши билан биргаликда келган [3, 4].

Кўкрак беги саратони дунёда аёллар орасида учрайдиган саратон касалликларининг энг кенг тарқалган тури бўлиб, 13 ёшдан 90 ёшгача бўлган ҳар 100 000 аёлга 99,4 та ҳолат тўғри келиши қайд этилган. ЖССТ малумотларига кўра, ҳар йили дунёда 800,000-1,000,000 янги касалланиш ҳолатлари қайд этилади [5, 6].

ЖССТ таърифига кўра (1984) мастопатия эпителий ва бириктирувчи тўқима компонентларининг нисбати бузилиши сут беги тўқималарида кенг кўламли пролифератив ва регрессив ўзгаришлар билан таърифланган фиброз-кистоз касаллик (ФКК) сифатида тақдим этилади.

Кўкрак беги касалликлари муаммоси замонавий тиббиётнинг устивор йўналишларидан бири бўлиб, улардан сут беги яхши сифатли дисплазиялари (СБЯД) энг кенг тарқалган касалликдир. Уларнинг популяциядаги частотаси 30-43%ни ташкил қилади. СБЯД ривожланиши кўплаб сабабларнинг натижаси бўлиши мумкин. Улар орасида нейроэндокрин касалликлар асосий рўл ўйнайди, ушбу касалликнинг мутлоқ гармонларга боғлиқлиги ҳақида катта миқдордаги маълумотлар топланган [5].

Сут беги касалликлари СБЯД таркибида мастопатиянинг диффуз шакли ва сут безларининг фиброаденомаси етакчи ўринни эгаллайди.

Турли соҳа мутахассисларининг-онкологлар, акушер-гинекологлар, рентгенологлар, патоморфологлар, генетикларнинг-СБЯДда гиперпролактинемия, мутлоқ ёки нисбий гиперэстрогенемия, BRCA 1 ва BRCA 2 ген мутацияси, комбинацияланган гормонал контрацептивлардан фойдаланиш ёки менопаузадаги гормон терапияси, маммографияда сут безининг юқори зичлиги, витамин D етишмовчилиги каби омиллар СБС хавф омиллари орасида юқори аҳамияти ва тарқалиши алоҳида эътиборини тортган. [7]. СБЯДнинг бирламчи олдини олиш йўллари излаш СБС билан касалланишни камайтириш дастурининг асосидир.

Сўнги йилларда СБЯД сонининг кўпайиши тенденцияси мавжуд бўлиб, улар 30 ёшгача бўлган ҳар 4-аёлда ва 40 ёшдан ошган беморларнинг 60% ида ташхисланади. Бундан ташқари кеч репродуктив ёшдаги ҳар иккинчи аёлда фиброз-кистоз мастопатия (54%) тугунли мастопатия (26%) фиброаденома (18%) СБС (2%) мавжуд. [5].

50 дан ортиқ сут безининг яхши сифатли касалликлари ёки ФКК вариантлари мавжуд бўлиб [9], уларнинг кўпчилиги СБС хавфини сезиларли даражада оширади. ФКК ни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш жуда муҳим, чунки бу патологияга қарши курашиш нафақат ҳаёт сифатини яхшилайдди, балки кўкрак беги саратонининг олдини олишга ҳам қаратилган бўлиши керак. Ушбу шарх ФКК ва СБС ўртасидаги муносабатни таҳлил қилиш ва ФКК билан касалланган беморларда кўкрак саратони хавфини баҳолашга, сут беги рак олди ҳолатларида хужайраларнинг апоптоик механизмларини ўрганишга бағишланган.

ФКК ва кўкрак беги саратони этиологияси ва хавф омиллари ўртасида боғлиқлик мавжуд, улар полиэтиологик касаллик ҳисобланиб, ҳозирги кунга қадар 80 дан ортиқ хавф омиллари аниқланган, уларни 5 та гураҳга бўлиш мумкин: 1.Жинси ва ёши, 2.Ирсияти, 3.Репродуктивлиги, 4.Гормонал ва метаболоик хусусияти, 5. Атроф-муҳит ва турмуш тарзи

Қоида тариқасида, сут беги саратони ривожланишига бир омил эмас, балки бутун комплекс олиб келади. СБС билан солиштирганда ФКК этиологияси камроқ ўрганилган, аммо ФКК полиэтиологик касаллик эканлигини ҳам айтиш мумкин ва хавф омилларини юқорида айтиб ўтилган 5 гуруҳга бўлиш мумкин.

**Фиброз-кистоз касалликнинг патогенези ва сут беги саратони хавфининг ортиши.** Сурункали гиперэстрогенемия ҳам ФКК ва СБС патогенезига асосланади. Иқтисодий ривожланган мамлакатларда сурункали гиперэстрогенемия ФКК ва СБС нинг бундай кенг тарқалишининг асосий сабаби аёлнинг акушерлик суратининг ўзгариши ҳисобланади. Агар XIX асрда қизларда

менархия тахминан 17 ёшда, аёлларда менопауза 40 ёшда содир бўлган бўлса, ҳозир бу мос равишда 12-14 ёшда ва 50-52 ёшда ўзгарган. Агар XIX асрда аёллар кўп туғишган ва узок вақт давомида эмизган бўлса, XX асрнинг ўрталаридан бошлаб кўпчилик аёллар 1-2 бола туғадилар. Натижада аёлнинг репродуктив ёши ўртача 20-ёшдан 40 ёшгача, яъни икки биробар, бутун умри давомида хайз кўриш даврлари сони эса 4 баробарга, ўртача 100 дан 400 гача кўпаяди [22, 23]. ФКК патогенезида тухумдонлар етишмовчилиги (ановуляция, лютенал фазанинг циклик етишмовчилиги, эстроидиолнинг нисбатан устунлиги ва прогестерон етишмовчилиги), жинсий стероид гормонларини қабул қилишдаги ўзгаришлар, пролиферация ва эпителий апоптоз фаоллиги каби омиллар, сут беши тўқимасининг вакулизациясидаги ўзгаришлар муҳим аҳамиятга эга. [23, 29]. Эстрогенлар сут беши эпителийсининг пролиферациясини стимуллади, хужайра циклини бошқаришда иштирок этадиган оксилларни ишлаб чиқаришни фаоллаштириш ва хужайра бўлиниши учун зарур бўлган генларнинг, хусусан *c-myc* протоонкогенини рағбатлантириш орқали митоген таъсир кўрсатади.

ФКК билан оғриган беморларнинг ёши ўсиши билан интрабуляр строманинг эпителий пролифератлари кистасимон ва фиброзли ўзгаришларга учраган оғир ва атипик гиперплазия частотасининг ошиши кузатилади. ФКК нинг пролифератив шаклларида эпителийда эстроген ретцептори(ЭР)нинг ортикча микдори, хужайра пролифератцияси ва апоптозининг юқори фаоллиги билар ўчоқлар ҳосил қилади. ФКК нинг пролифератив шаклида сут беши тўқимасида алфа эстроген ретцептор ( $\alpha$ -ЭР) лари таркибининг кўпайиши,  $\alpha$ -ва  $\beta$ -ЭР,  $\alpha$ -ва  $\beta$ -прогестерон рецептор( $\alpha$ -ва  $\beta$ -ПР)лари нисбий таркибининг ўзгариши; эпителийнинг эстроидиолга сезгирлиги ошиши, циклинга боғлиқ киназалар комплексининг фаоллашуви, альфа-трансформация қилувчи ва эпидермал ўсиш омиллари эпителийнинг пролифератив фаоллигининг ошиши, апоптоз жараёнининг бузилиши, паренхиманининг васкуляризацияси кучайишига олиб келади. ФККдаги морфологик ўзгаришлар аста-секин ўсиб боради [3, 24–26]. Юқоридаги барча патологик механизмлар сут беши саратони хавфини оширади [11]. Дастлаб, диффуз ўзгаришлар дуктал эктазия, киста шаклланиши, стромал фиброз, сўнгра диффуз патология фонида фокусли тугунлар шаклида намоён бўлади. Кейинчалик сут беши каналчаларида ёки бўлакчаларидаги эпителийси гиперпролиферацияланган тугунлар пайдо бўлади. Проллиферациянинг эпителиал, миоэпителиал, фиброэпителиал турлари ажратилган. Трансформациянинг кейинги босқичида пролифератларда атипик хужайралар пайдо бўлади. Сут

беши рак олди касаллиги –морфологик тушунчадир. Рак олди ўзгаришларнинг асосий шаклларида каналчали атипик эпителий гиперплазияси ва каналли карцинома *in situ*, бўлакчалар атипик эпителий гиперплазияси ва лобуляр карцинома *in situ* киради. ФКК нинг пролифератив бўлмаган шаклларида безлар бўшлиқларининг эпителийсида ўсиш кузатилмайди. Оддий эпителий гиперплазияси билан кўкракнинг каналчаларида ёки бўлакчаларда нормал эпителийнинг ўсиш ўчоқлари мавжуд. Сут беши эпителийнинг атипик гиперплазияси билан каналларда ёки бўлакчаларда атипик хужайраларнинг тўпланиши аниқланади. Каналли карцинома *in situ* ва бўлаккли карцинома *in situ* сут беши каналлари ёки бўлакларида хужайралар тўпланиши инфилтратцияси кузатилмаган саратон белгиларига эга бўлади. Рак олди ўзгаришларга склерозланувчи аденоз киради, бунда турли хил пролифератив ўзгаришлар, жумладан, майда безлар ўсиши, каналларнинг гиперплазияси, строманинг толали ўсиши, микрокальценатлар кузатилади, шунингдек радиал чандиқ, гистологик препаратда эса фиброэластик тўқима устунлик қидади, унинг ичида эпителий гиперплазияси, кисталар, микрокальцинатлар билан радиал равишда ажралиб турадиган каналлар кўринади.

Америкалик патолог хамкасблар сут беши саратони хавфини аниқлашда биопсия пайтида аниқланган морфологик ўзгаришларга қараб, ФКК билан касалланган аёлларни 3 та тифофага бўлишни тавсия қилишган:

1. пролиферацияланмаган ФКК-СБС ривожланиш хавфи ошмайди ва аҳоли сонига мос келади.
2. Проллиферацияланган атипиясиз ФКК-СБС хавфи аҳолига нисбатан 1,5-2 баробар ортади.
3. Проллиферацияланган атипик ФКК-СБС хавфи аҳоли билан солиштирганда 4-5 баробар ортади. [24, 27].

Шундай қилиб, ФККни организм даражасида гормонол мувозанатнинг биомаркерини ва сут беши тўқималари даражасида маҳаллий дисфункцияни муаммоларини кўриб чиқиш мумкин. Кўп хавф омиллар аёл организмиде гормонал мувозанатни бузади, сут беши тўқималарида гиперэстрогения ва эпителий гиперпролиферациясини келтириб чиқаради, бу ФКК ривожланишига, туғма ва орттирилган генларнинг шикастланиши бўлса, СБС ривожланишиги олиб келади.

В. Г. Беспалов, М. Л. Травиналарнинг ўтказган тадқиқотлар натижасига кўра: ФКК га сут беши биопсияси намуналарини гистологик таҳлил қилиш орқали ташхис қўйилган. ФКК ташхисидан кейин аёллар учун ўртача кузатув даври 6 йилдан 20 йилгача бўлган[1, 24,25]. СБСнинг нисбий хавфини ҳисоблаш учун

минтақанинг умумий аҳолисида ФКК бўлмаган ва ФКК нинг пролиферативсиз формасидаги аёлларнинг учраш частотасидан фойдаланилган. Натижаларда ФКК нинг мавжудлиги ва унинг турли шакллари СБС хавфини оширган. ФККнинг пролиферативсиз турида СБС хавфи 1,27–2,23 марта ошган бўлса, ФКК нинг атипиясиз гиперплазиясида СБС хавфи 1,53–3,58 марта ошган. ФККнинг атипик гиперплазиясида 2,03–10,35 баробар органи кузатилган. Биопсия пайтида ФКК билан оғриган беморларда склерозланучи аденоз ва радиал чандиқларни аниқлаш СБС хавфини янада оширди.

Ривожланиш механизмларни ўрганиш, ФКК ни ўз вақтида ташхислаш ва даволаш, иккита асосий ҳолат туфайли муҳимдир: биринчидан, айрим беморларда касалликнинг ривожланиши беморларнинг ҳаёт сифатини пасайтирадиган оғир клиник белгилар билан бирга келади; иккинчидан, ФККнинг пролифератив шакллари СБС ривожланиши учун хавф омили ҳисобланади. (S.J. London et al., 1992; L.C. Hartman et al., 2005; J.G. Elmogre, 2005). Апаптоз ҳақидаги замонавий ғояларни шакллантиришда, [Kerr, et. al. 1972] хайвонларда хужайра ўлимининг икки хил тури-апаптоз ва некроз мавжудлиги ҳақида ишлар олиб борилган.

Сут беши гиперпластик жараёнлар ривожланишининг патогенетик механизмлари ҳали тўлиқ аниқланмаган. Баъзи гиперпластик жараёнлар (фиброаденоматознинг продуктив формалари, цистаденопапилломалар, интрадуктал папилломалар) кўкрак саратони ривожланиши учун хавф омилдир. Хозирги вақтда экспериментал материалнинг асосий миқдори апаптотик ўзгаришнинг морфологик хусусиятларини қайд этадиган морфологик ёндошувдан фойдаланган ҳолда олинган. СБС ҳолатида апаптоз даражасининг прогностик аҳамияти бўйича қарама-қарши маълумотлар мавжудлиги кўрсатилди. Турли муаллифларнинг фикрига кўра, у ҳам ижобий, ҳам салбий прогностик қийматга эга бўлиши мумкин.

Апаптозни тартибга солишда жуда кўп миқдордаги моддалар иштирок этади ва улардан энг кўп ўрганилганлари bcl-2 оиласининг моддаларидир. Bcl-2 гени биринчи марта фолликуляр лимфома хужайраларида трослокатция қилувчи ва апаптозни ингибитцияловчи ген сифатида тасвирланган. Кейинги тадқиқотлар натижасида bcl-2 мултиген эканлиги маълум бўлди. Бу синфга мансуб барча моддалар апаптозни фаоллаштирувчи ва ингибиторларига бўлинади.

Бу оилага мансуб моддалар бир-бири билан ўзаро муносабатда бўлишади. Ва апаптозни тартибга солиш даражаларидан бири оксил-оксил ўзаро таъсирдир. bcl-2 оиласининг оксиллари ҳам гомо-ва гетеродимерларни ҳосил қилади. Мисол учун, mcl-1 бах билан ўзаро таъсир қилади, биринчисининг устунлиги билан хужайра

ҳаётийлиги ошади, иккинчисининг ортиқча бўлиши билан у камаяди.

mcl-1 оксили билвосита-митохондриял апаптозни ингибиция қилиб, хужайра цитоплазмасида цитохром С кўринишини олдини олади. Бу эса ўз навбатида, ДНК парчаланишига ва оксил лизисига олиб келадиган реакциялар каскадини кўзгатувчи омил ҳисобланади. Апаптознинг бу механизми патологик ўзгарган хужайраларга хосдир. Апаптоз регуляциясининг бузилиши сут безининг ҳам яхши сифатли, ҳам ёмон сифатли неоплазиялари ҳосил бўлишига олиб келади. [15,26,34,41]. Адабиётларда сут беши саратони эпителиал хужайраларида апаптознинг хусусиятларини ўрганишга алоҳида эътибор берилди [17,19,20].

Сут беши яхши сифатли неоплазияларида апаптоз даражасини ўрганишга бағишланган ишлар кам учрайди. [2,3,5,8,10].

Gompel A., 2002; Kandouz M., 1999 нормал хужайра култураларида ва гормонга боғлиқ саратон хужайралари линияларида апаптотик хужайралар улишини ҳисоблаб чиқишди. Прогестинлар (Org 2058, Org OM38, тиболон) эстеродиол мавжудлигидан қатъи назар, хужайраларда апаптоз сонини оширди. Шунга ўхшаш таъсир 4-гидрокситамоксифенга фаолроқ бўлган турли хил антиэстерогенетик воситалар ва стероид ҳосилларни қўллаш билан топилган (Kandouz M., 1999; Gompel A., 2000; Somal S., 2003).

Шу муносабат билан проапаптотик таъсир воситачилик механизмлари ўрганилди. Апаптознинг регуляцияси бир нечта генлар томонидан бошқарилади - проапаптоз ва антиапаптоз. Bcl-2 биринчи кашф этилган апаптозга қарши геном эди. ВНЗ доменини ўз ичига олган ушбу оиланинг махсулотлари гетеродимеризацияга дучор бўлиши мумкин ва шунинг учун хужайранинг омон қолиши ёки ўлими bcl-2/бах нисбатига боғлиқ бўлади. Паст нисбатда апаптоз содир бўлади. (Oltvai Z.N., 1993). Бу ҳаракат митохондриял мембранадаги молекула, цитохром С орқали амалга оширилади. Bcl-2 ва бах ҳам митохондриял мембрана билан боғлиқ; Цитохром С мембранадан чиқарилади ва каспаз каскадини ишга туширади (Slee E.A., 1999). Каспазалар-бу апаптоз жараёни учун зарур бўлган малекулалар оиласи. Каспазалар фаоллашуви қайтарилмас жараёндир ва хужайралар апаптозига олиб келади, ундан олдинги босқичлар эса қайтар жараёндир. Шундай қилиб, bcl-2 кўплаб стимуллар туфайли апаптозни тўхтатишга қодир деб ҳисобланади. P53 оксили, ўсма супрессор(бостирувчи) гени. bcl-2/бах йўли орқали апаптозни келтириб чиқариши мумкин. Шунинг учун, агар p53 билан фаоллаштирилган қайта тиклаш механизмлари ДНК шикастланишини тиклай олмаса, апаптоз кўзгатилади ва ДНК

шикастланишининг узатилишига қарши ҳимоя таъсир пайдо бўлади.

Kandouz M., 1996, 1999; Gompel A., 2000, 2002; Somal S., 2003 йил эстеродиол ва прогестерон сут безининг нормал ва саратон хужайраларида про-апоптотик оксиллар бах ва бак экспрессиясига таъсир қилмасдан bcl-2 ва bclL экспрессиясини модуляция қилиши мумкинлиги кўрсатишди. Эстеродиол транскрипция даражасида ҳаракат қилади, уни антиэстероген ICI 182780 тайинлаш билан тўхтатиш мумкин (Somal S., 2003). Прогестинлар bcl-2 ва bclL даражасини сезиларли даражада камайтиради, эстеродиол эса тескари таъсирга эга. Бундан ташқари, эстеродиол ва прогестероннинг комбинатцияси уларнинг bcl-2 га таъсирини олдини олмайди. Шу билан бирга, bcl-2 апоптоз жараёнини тартибга солишда зарурий бўғин бўлиб, ионлаштирувчи нурланиш, ултрабинафша нурлар таъсир қилиш, кимётерапия, шунингдек, p53-индукцияли апоптоз натижасида келиб чиқадиган апоптозни олдини олади.

Бундан ташқари, нормал сут бези тўқималарида олинган натижалар прогестинлар ва антиандрофанлар апоптоз каскадининг бошқа мақсадлари ифодаси(экспрессия)ни модуляция қилишни кўрсатди, масалан, p53 (даража кўтарилиш) каспаза 3 (даражага кўтарилиш), эстеродиол эса бу оксиллар даражасига тескари таъсир кўрсатади (Gompel A., 2000; Somal S., 2003). Бундан ташқари, бу оксиллар сут безининг баъзи хужайра линияларида стероидлар учун нишондир. Муаллифлар мутацияга учраган p53 ва T47-Dни ўз ичина олган, проапоптотик хусусиятга эга бўлмаган сут бези саратони хужайраларини ўргандилар. Муаллифларнинг маълумотларига қарши баъзи шаклларни топилиши хайратланарли эди, уларда эстеродиол ўзининг пролифератив таъсири билан бирга p53 ни келтириб чиқаради ва прогестинлар ва антиэстерогенлар уларнинг экспрессиясини бостиради (Kandouz M., 1999; Gompel A., 2000). Прогестинлар нормал хужайраларда ва мутацияга учраган p53 билан карама-қарши таъсирга эга, бу сут бези саратони олдини олиш учун зарурдир, чунки СБС нинг 30-40%и ва баъзи гиперплазия холатлари p53 мутацияси фонида содир бўлади деб қаралади.

Максименко А.Н.(2006) сут бези гиперпластик жараёнларида антиапоптотик омил MCL-1 нинг ифодаланишини ўрганган. Гистологик ва иммуногистохимик текширувлар ёрдамида ўртача ёши 30.56ни ташкил этган 17 нафар аёлда сут бези фиброаданомаси резекцияси операциясидан кейинги биопсия материаллари бўйича тадқиқотлар ўтказилган. Тадқиқот натижалари шуни кўрсатганки, ФА 3,69±2,976да MCL -1 эгаллаган майдон улиши ўсимгани ўраб турган

тўқималарда 1,69±0,47 дан сезиларли даражада ошиб кетган  $p < 0,001$ .

Шундай қилиб, антиапоптотик омил MCL -1 сут бези тўқималарида апоптозни тартибга солишда иштирок этади, бу унинг иммуногистохимий тадқиқот усули ёрдамида ифодаланиши билан исботланган. ФА да MCL -1 экспрессияси сут безининг тўқима кантактларига қараганда сезиларли даражада ошади. Ўсимта билан кантактда бўлаган сут бези тўқималарида MCL -1 экспрессия даражаси уларнинг холатига боғлиқ. Фиброаденоматознинг продуктив шакллари хос бўлган сут бези тўқималаридаги ўзгаришлар антиапоптотик MCL -1 омилнинг кўпайиши билан бирга келади.

**Хулоса.** Ҳозирги кунда Ўзбекистонда сут бези онкологик касалликларининг консерватив, эпидемиологик ва жаррохлик усулида даволаш борасида қатор ишлар бажарилган, буларга: лимфокинларнинг сут бези саратонини ривожланишидаги ўрнини асосланган (Л.Т.Алимходжаева, 2008); сут бези саратонини эпидемиологик тарқалишни асослаган (Г.Ф.Мирюсупова, 2018); ўсма хужайраларини молкуляр-генетик башорат қилиш омилларини p53 индуктор апоптози ва Ki-67 маркер пролиферацияси исботланган Д.М.Низамов (2012); каби тадқиқотлар олиб борилган, сут бези саратонини башоратлашда клиник морфологик ва молекуляр генетик усуллар орқали стратегик ташхислаш ва даволаш воситаларнинг самарадорлиги (А.Ж.Каххаров 2019), уч карра салбий сут бези саратони касаллигини ташхислаш ва даволаш тизими (Д.М.Алмурадова 2019), шунга қарамадан хали кўп мауммолар ўз ечимини кутмоқда, жумладан сут бези ўсма олди жараёнларининг ривожланиши, хавф омиллари, дисгорманал ўзгаришларга боғлиқлиги ва бу айни куйи орол бўйи худудида яшовчи аёллардаги учраш частотаси ҳақидаги муаммоларни ўрганиш онкологик касалликларни эрта аниқлаш ва эрта даволашга замин яратади.

#### Адабиётлар:

1. Беспалов В.Г. Лечение мастопатии и первичная профилактика рака молочной железы. Лечащий врач 2007;(5):88–9.
2. Васильев Д.А., Зайцев А.Н., Берштейн Л.М. Маммографическая плотность молочных желез и определяющие ее факторы в свете повышенного онкологического риска. Опухоли женской репродуктивной системы 2011;(3):15–22.
3. Высоцкая И.В., Погодина Е.М., Гладиллина И.А. и др. Клиническая маммология (практическое руководство). Под ред. М.И. Давыдова, В.П. Летягина. М., 2010. С. 54–56
4. Герштейн Е.С. Биологические маркеры молочной железы: методологические аспекты и клини-

- ческие рекомендации / Е.С. Герштейн, Н.Е. Кушлинский // Маммология. - 2005.-№ 1. - С.65-69.
5. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2015. 250 с.
6. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. М., 2005. 112 с.
7. И.В. Высоцкая [и др.] // Опухолевые маркеры рака молочной железы / Маммология. - 2005. -№ 1. - С.61-65.
8. Канцерогенез. Под ред. Д. Г; Заридзе. М., 2005
9. Коган И.Ю., Мясникова М.О. Диагностика и лечение мастопатии. СПб., 2010. 32 с
- 10.Летягин В.П. Факторы риска развития рака молочной железы / В.П. Летягин, И.В. Высоцкая, Е.А. Ким // Маммология. - 2006. -№4. - С.10-13.
- 11.Любченко Л.Н. Генетическое тестирование при наследственном раке молочной железы. Практическая онкология 2014;15(3):107–17.
- 12.Меских Е.В., Рожкова Н.И. Применение прожестожеля при диффузных формах мастопатии. Опухоли женской репродуктивной системы 2012;(1):57
- 13.М.В. Мнихович, Л.М. Соломатина, Е.В. Купова Апоптоз в патогенезе гиперпластических 2008
- 14.Мустафин Ч.К., Кузнецова С.В. Дисгормональные болезни молочной железы. Под ред. Е.Г. Пинхосевича. М., 2009. 126 с.
- 15.Пашов А.И., Коренев С.В. Доброкачественная дисплазия молочной железы в практике акушера-гинеколога. Калининград, 2015. 48 с.
- 16.Практическая маммология / под ред. акад. М.И. Давыдова, проф. В.П. Летягина. - М.: Практическая медицина, 2007. - 458с.
17. Рожкова Н.И., Меских Е.В., Бурдина Л.М. и др. Лекарственная патогенетическая коррекция доброкачественных заболеваний молочной железы. Опухоли женской репродуктивной системы 2008;(2):48–54.
- 18.Семиглазов В.Ф., Семиглазов В.В., Клецель А.Е. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы. СПб., 2006. С. 6–60.
- 19.Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа / В.П. Сметник // Гинекология. - 2000. -№ 2. - С.133-135.
- 20.Фрейдлин И.С. Клетки иммунной системы: в 4-х т. / И.С. Фрейдлин, А.А. Тотолян.- СПб.: Наука, 2001. - Т.3. - 390с.
- 21.Чистяков С.С., Сельчук В.Ю., Гребенникова О.П. и др. Опухоли женской репродуктивной системы. Под ред. С.С. Чистякова. М., 2011. С. 53–83.
- 22.Abdel-Moneim I., Melamed M.R., Darzynkiewicz Z., Gorczyca W. Proliferation and apoptosis in solid tumors. Analysis by laser scanning
- 23.Anderson T.J. Pathological studies of apoptosis in the normal breast// Endocr Relat Cancer. -1999.- V. 6, № 1.- P. 9-12.
- 24.Aroner S.A., Collins L.C., Connolly J.L. et al. Radial scars and subsequent breast cancer risk: results from the Nurses' Health Studies. Breast Cancer Res Treat 2013;139(1):277–85.
- 25.Ashbeck E.L., Rosenberg R.D., Stauber P.M., Key C.R. Benign breast biopsy diagnosis and subsequent risk of breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2007;16(3): 467–72.
26. Barrat J., de Lignieres B. , Marpeau L. et al. Effet in vivo de l'administration locale de progesterone sur l'activite mitotique des galactophores humains. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris) 1990;19(3):269–74.
- 27.Colditz G.A., Bohlke K., Berkey C.S. Breast cancer risk accumulation starts early: prevention must also. Breast Cancer Res Treat 2014;145(3):567–79.
- 28.Darzynkiewicz Z, Bedner E. Analysis of apoptotic cells by flow and laser scanning cytometry// Methods Enzymol. - 2000.- V. 322.- P. 18-39. Gonzalez-Campora R, Galera Ruiz MR, Vazquez Ramirez F, Rios Martin JJ, Fernandez Santos JM, Ramos Martos MM, Gomez Pascual A. Apoptosis in breast carcinoma// Pathol Res Pract. - 2000.- V. 196, № 3.- P. 167-74.
- 29.F. Dario Cuello-Carrion, Daniel R.Ciocca. Improved detection of apoptic cells using a modified in situ Tunel techique// The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. -1999.- V. 47, № 6.- P. 837-839.
- 30.Friedenreich C., Bryant H., Alexander F. et al. Risk factors for benign proliferative breast disease. Int J Epidemiol 2000;29(4):637–44.
- 31.Goldacre M.J., Abisgold J.D., Yeates D.G., Vessey M.P. Benign breast disease and subsequent breast cancer: English record linkage studies. J Public Health (Oxf) 2010;32(4):565–71.
- 32.Guray M., Sahin A.A. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. Oncologist 2006;11(5):435–49.
- 33.Hartmann L.C., Sellers T.A., Frost M.H. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. N Engl J Med 2005;353(3):229–37.
- 34.Hornberger J., Chen S.C., Li Q. et al. Proliferative epithelial disease identified in nipple aspirate fluid and risk of developing breast cancer: a systematic review. Curr Med Res Opin 2015;31(2):253–62.
- 35.Jorgensen T.J., Helzlsouer K.J., Clipp S.C. et al. DNA repair gene variants associated with benign breast disease in high cancer risk women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18(1):346–50.
- 36.Lewis J.T., Hartmann L.C., Vierkant R.A. et al. An analysis of breast cancer risk in women with single, multiple, and atypical papilloma. Am J Surg Pathol 2006;30(6):665–72.

37. Meads C., Ahmed I., Riley R.D. A systematic review of breast cancer incidence risk prediction models with meta-analysis of their performance. *Breast Cancer Res Treat* 2012;132(2):365–77.

38. Michels J.J., Duigou F., Marnay J. Flow cytometry in primary breast carcinomas. Prognostic impact of proliferative activity// *Breast cancer Res. Treat.* - 2000 - V. 62, № 2. P. 117-26.

39. Nassar A., Visscher D.W., Degnim A.C. et al. Complex fibroadenoma and breast cancer risk: a Mayo Clinic Benign Breast Disease Cohort Study. *Breast Cancer Res Treat* 2015;153(2):397–405.

40. Schondorf T, Gohring UJ, Becker M, Hoopmann M, Schmidt T, Rutzel S, Rein DT, Ulrich U, Fechteler R, Bersch A, Mallmann P, Valter MM. High apoptotic index correlates to p21 and p27 expression indicating a favorable outcome of primary breast cancer patients, but lacking prognostic significance in multivariate analysis// *Pathobiology.* - 2004.- V. 71, № 4.- P. 217-22.

41. Sitruk-Ware R., Sterkers N., Mauvais-Jarvis P. Benign breast disease I: hormonal investigation. *Obstet Gynecol* 1979;53(4):457–60.

42. Socolov D., Anghelache I., Ilea C. et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer in the next 15 years. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi* 2015;119(1):135–40.

43. Talieri M, Diamandis EP, Katsaros N, Gourgiotis D, Scorilas A. Expression of BCL2L12, a new member of apoptosis-related genes, in breast tumors// *Thromb Haemost.* - 2003.- V. 89, № 6.- P. 1081-8.

Mark C. Willingham. Cytochemical methods for the detection of apoptosis// *The Journal of Histochemistry and Cytochemistry.*-1999.- V. 47, № 9.- P. 1101-1109.

44. Tice J.A., Miglioretti D.L., Li C.S. et al. Breast density and benign breast disease: risk assessment to identify women at high risk of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(28):3137–43.

#### **ФАКТОРЫ РИСКА И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПРЕДРАКОВОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

*Юлдашев Б.С., Хаджимуратова М.Х.*

**Резюме.** В статье обсуждается этиология фиброзно-кистозной болезни (ФКБ) или мастопатии, доброкачественной дисплазии молочной железы (ДДМЖ), фиброаденомы (ФА) и рака молочной железы (РМЖ) из предраковых состояний, а также связь факторов риска с повышенным риском рака молочной железы, более подробно описаны патогенез и морфогенез, механизмы развития факторов апоптоза в клетках молочной железы. ФКБ и РМЖ имеют общую этиологию, большинство факторов риска являются одинаковыми для них. Множественные факторы риска нарушают гормональный баланс в организме женщины, вызывают гиперэстрогению и гиперпролиферацию эпителия в ткани молочных желез, что приводит к развитию ФКБ, а при наличии врожденных или приобретенных повреждений генов – к развитию РМЖ. Решающим в оценке степени риска РМЖ у больных ФКБ является морфологическое исследование ткани молочных желез, полученной при биопсии. Риск РМЖ не повышается или является минимальным при непролиферативной форме ФКБ. При пролиферативной форме ФКБ без атипии риск РМЖ возрастает в 2 раза, с атипией – в 4 раза. Риск развития РМЖ при ФКБ с протоковой или дольковой карциномой *in situ* является максимальным и может увеличиваться в 12 раз.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, предраковое заболевание, мастопатия, дисгормональные заболевания, апоптоз, фиброаденома.