

## РОЛЬ НАРУШЕНИЙ МЕХАНИЗМОВ ПРОЛИФЕРАЦИИ И АПОПТОЗА В МОРФОГЕНЕЗЕ ФИБРОЗНО-КИСТОЗНОЙ МАСТОПАТИИ

*М.В. Мнихович*

Учреждение Российской академии медицинских наук  
НИИ морфологии человека РАМН, Москва

**В статье, на анализе литературных данных показана значительная роль апоптоза в процессе онтогенеза молочной железы, неопластической трансформации её тканей и вероятном значении этих процессов в механизме гиперпластических процессов и фиброзно-кистозной болезни молочной железы. Однако, остается не решенным вопрос о том, какие биологические маркеры могут выступать в качестве количественных показателей пролиферативной активности ткани молочной железы, а также объективно отражать выраженность апоптоза и активность генов - супрессоров. Изучение экспрессии молекул-продуктов генов-регуляторов пролиферации и апоптоза представляет научный интерес, поскольку, вероятно, может позволить проводить детализованную оценку степени риска развития рака молочной железы, с последующим составлением прогноза течения заболевания.**

**Ключевые слова:** апоптоз, пролиферация, фиброзно-кистозная болезнь, неопластическая трансформация.

Молочные железы являются одним из немногих органов, которые завершают своё морфо-функциональное развитие постнатально, прежде всего, в течение пубертатного периода и беременности. В течение данных периодов происходят значимые изменения не только в процессах пролиферации и дифференцировки клеток, но и изменяется активность их апоптоза.

Популяционная частота фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) среди женщин различных возрастных групп составляет 45-65% [9,12,13] и у женщин позднего репродуктивного возраста достигает 75% [13]. Наряду с отсутствием четких доказательств отношения фиброзно-кистозной мастопатии к облигатному предраку установлено, что риск развития рака молочной железы (РМЖ) напрямую зависит от интенсивности пролиферации эпителия долек и/или протоков МЖ (молочной железы) [5,24,45]. Относительный риск развития рака молочной железы при непролиферативной форме ФКМ превышает популяционный в 1,27 раза, при умеренной пролиферации - в 1,88 раза [9]. При атипической пролиферации эпителия долек и/или протоков молочной железы, относимой большинством авторов к предраковому состоянию [9,13,17], риск развития рака молочной железы превосходит популяционный в 4,24 раза [9].

Проблема диагностики пролиферативных форм ФКМ и минимального РМЖ остается нерешенной, поскольку в настоящее время показания для инвазивных методов диагностики пролиферативных процессов в ткани

молочной железы ориентированы исключительно на очаговые образования, выявляемые при комплексной клинической и рентгено-эхографической оценке состояния молочной железы [29]. Этиология и патогенез мастопатии до настоящего времени остаются предметом дискуссии. Общепризнанной является точка зрения о решающей роли в развитии мастопатии прогестерондефицитных состояний, обусловленных нарушением функции яичников с абсолютной или относительной гиперэстрогемией [8,13]. Данная точка зрения основана на выявлении при ФКМ таких нарушений, как ановуляция и недостаточность лютеиновой фазы. Однако в ряде исследований было продемонстрировано отсутствие зависимости между морфологическими перестройками ткани молочной железы и изменением в крови концентрации гормонов гипофиза и периферических эндокринных органов [20,27,39].

Данные литературы, посвященные роли апоптоза в патогенезе гиперпластических процессов в молочной железе крайне ограничены и противоречивы.

Регуляция пролиферации и апоптоза в физиологических условиях осуществляется за счет строгого генетического контроля клеточного цикла [11]. Клетки эпителия долек и протоков МЖ относятся к делящимся клеткам. Клеточный цикл делящихся клеток включает четыре периода: G1, S, G2 и митоз. Считается, что покоящиеся клетки находятся в периоде G0. Процесс деления клеток, необходимый для восполнения их естественной убыли, требует координированной экспрессии ряда генов, в частности генов CDC (гены митотического цикла), в разные периоды клеточного цикла. Для завершения деления клетка должна пройти две контрольные точки: первую на границе периодов G1 и S, вторую - на границе периода G2 и митоза [15]. Прохождение 1-й контрольной точки означает готовность клетки к репликации ДНК, прохождение 2-й - завершение репарации ДНК. Важную роль в регуляции клеточного цикла играют циклинзависимые киназы и циклины. Они образуют друг с другом комплексы, фосфорилирующие белки. При снижении активности циклинзависимых киназ, например при наличии неисправленных повреждений ДНК, клеточный цикл приостанавливается [38]. Другим геном, отвечающим за блокирование клеточного цикла до завершения репарации ДНК, является ген TP53. Такое временное блокирование клеточного цикла необходимо для репарации ДНК. При мутациях гена TP53 остановки клеточного цикла в периоде S не происходит и возникают мутации генов в структуре ДНК, приводящие к опухолевому росту. Для поддержания целостности любой ткани организма необходимо, чтобы осуществлялось равновесие между процессами пролиферации (восполнения численности клеток ткани) и апоптоза (программированной гибели клеток) [37,41]. Усиление пролиферации приводит к гиперплазии, а усиление апоптоза - к атрофии ткани [18].

При протоковой гиперплазии и неинвазивном раке, по сравнению с неизмененными тканями, содержание этих факторов не меняется. При развитии неопластического процесса наблюдается их диссоциация, заключающаяся в преимущественном снижении содержания протеина Bcl-2, что рассматривается в качестве потенциального индикатора нарушения процесса апоптоза опухолевых клеток [25, 37]. При доброкачественной патологии молочных желёз, в том числе при атипической гиперплазии эпителия, в большом проценте случаев выявляются мутации генов, ответственных за синтез протеинов, регулирующих апоптоз.

Все факторы, регулирующие пролиферацию и апоптоз могут быть разделены в зависимости от их функции на четыре группы: 1 - факторы, стимулирующие пролиферацию – протоонкогены (стероидные гормоны и их рецепторы, факторы роста и их рецепторы, цитокины); 2 - факторы - супрессоры, угнетающие пролиферацию (продукты генов-супрессоров (TP53), мелатонин); 3 - факторы, стимулирующие апоптоз (Bax, Bad, Bak, Bcl-Xs, Bid, Bik, Bim, Nr1, Mtd, Fas-рецепторы); 4 - факторы, угнетающие апоптоз (семейство Bcl-2 (Al, Bcl-2, Bcl-W, Bcl-XL, Bcl-1, Mcl-1 и NR13), MDM-2, некоторые цитокины, экзогенные вирусные протеины E1 B, E6). Среди генов, участвующих в регуляции пролиферации и жизнедеятельности клеток, особенно важную роль играют протоонкогены и гены-супрессоры опухолевого роста [1,11,16,19]. Экспрессия протоонкогенов стимулирует пролиферацию клеток, а экспрессия генов-супрессоров опухолевого роста подавляет ее [25]. Протоонкогены кодируют стероидные гормоны, факторы роста, трансмембранные рецепторы, регуляторные белки, сопряженные с внутриклеточными доменами мембранных рецепторов, внутриклеточные посредники и факторы транскрипции [4]. В настоящее время определены более 50 продуктов протоонкогенов. Наиболее изученными из них являются FGF3-5 (факторы роста фибробластов), EGFR (трансмембранный рецептор эпидермального фактора роста), ERBB2 (рецептор, схожий с рецептором эпидермального фактора роста), BCL2 (регуляторный белок, сопряженный с внутриклеточным рецептором), MAPK8 (внутриклеточный посредник), JUN, MYC, FOS (факторы транскрипции) [21]. Белками, участвующими в процессах клеточного деления, являются PCNA и Ki-67 [Gerdes, Lernke, Baisch et al., 1984]. Ki-67 определяется в клетках во всех фазах клеточного цикла, за исключением G0. PCNA определяется в клетках в поздней G1 и ранней S-фазе; он необходим для репарации ДНК, вступления клетки в митоз. Этим объясняется наличие более высоких значений показателей экспрессии PCNA по сравнению с Ki-67 [24]. Снижение экспрессии PCNA ведет к активации апоптоза. В случае возникновения точечных мутаций происходит амплификация генов или нарушается регуляция экспрессии данных факторов, протоонкогены активируются в онкогены. Среди генов-супрессоров опухолевого роста наибольший интерес представляет TP53. Мутация этого гена обнаруживается в 50% случаев всех солидных опухолей МЖ [21,28,32,42]. Стероидные гормоны играют главенствующую роль в регуляции механизмов пролиферации в любых органах-мишенях репродуктивной системы [3]. Рецепторы эстрогенов присутствуют во всех эстрогенозависимых тканях, причем наибольшая их экспрессия отмечается в эндометрии, миометрии и эпителии

молочной железы [7,10,14]. Стероидные гормоны проникают внутрь клетки, связываются с цитозольным рецептором (ЭР), вызывают его димеризацию и связывание с эстроген-респонсивным элементом (ERE) промотера регулируемого гена [Agiazi, 2006]. При этом эстрогены активируют два участка рецептора (AF1 и AF2). Немаловажно, что AF1 содержит участки фосфорилирования, которые взаимодействуют с каскадами факторов роста. Образовавшийся комплекс гормон-рецептор транслоцируется в ядро клетки. Конформационные изменения рецептора при связывании с лигандом обеспечивают присоединение коактиваторных и корепрессорных белков. Последние, в свою очередь, связывают гистоновые ацетилтрансферазы и деацетилазы, соответственно активируя, либо угнетая транскрипцию. Кроме того, сообщается, что существует два подтипа эстрогеновых рецепторов (аER и pER), профиль экспрессии которых индивидуален. Сообщается, что снижение экспрессии подтипа pER относительно аER связано с интенсификацией эстрогенозависимой пролиферации [26,33]. Открытие второго подтипа эстрогенового рецептора ER3 значительно изменило представления о механизмах эстрогенозависимой пролиферации. И аER и pER сходным образом связываются с эстроген-респонсивным элементом (ERE) ДНК, активируя транскрипцию ERE-регулируемых генов. Однако в зависимости от подтипа рецептора различные промотеры реагируют на эстрогеновую стимуляцию по-разному: аER активирует, а pER угнетает транскрипцию при связывании с комплексами AP-1, SP-1 или белками цАМФ-респонсивного элемента (CREB) [23,30,46]. Показано также, что при патологической пролиферации соотношение аER/pER в ткани молочной железы изменяется: доля аER возрастает, а доля pER уменьшается [49,52,54].

Факторы роста - это полипептиды, секретируемые клетками во внеклеточное пространство и влияющие на их пролиферацию и дифференцировку. Быстрая инактивация полипептидов приводит к тому, что факторы роста действуют только ауто- и паракринно. При аутокринной регуляции фактор роста, выделенный клеткой, действует на эту же клетку, при паракринной - на окружающие клетки. Факторы роста изменяют экспрессию генов, регулируя клеточный цикл в 1-й контрольной точке (процесс репликации ДНК). В настоящее время описано более 40 факторов роста, среди которых в регуляции процессов пролиферации в ткани молочной железы наибольшее значение имеют эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста фибробластов (FGF) [40,50,55]. Связываясь с мембранными рецепторами, факторы роста запускают систему внутриклеточной передачи сигнала. Рецепторы факторов роста в большинстве случаев обладают тирозинкиназной активностью. Взаимодействие между фактором роста и рецептором приводит к димеризации рецептора, фосфорилированию и активации тирозинкиназы, которая, в свою очередь, фосфорилирует ряд субстратов, содержащихся в цитоплазме. Каскад реакций приводит в конечном итоге к изменению экспрессии генов. Очевидно, что в результате мутаций генов, ответственных за синтез факторов роста, а также рецепторов к ним происходит нарушение равновесия между процессами пролиферации и апоптоза с последующим появлением гиперплазии ткани. Цитокины - растворимые вещества, секретируемые клетками иммунной системы, - участвуют не только в регуляции иммунного ответа, но и пролиферации и дифференцировки клеток.

Равновесие между процессами пролиферации и апоптоза поддерживает постоянство тканевого состава [1,7,15]. При фиброкистозных изменениях нарушаются соотношения как между стромой и, так и между различными видами клеток внутри каждого из типов тканей, связанные с дисрегуляцией пролиферативных и апоптотических механизмов. Важнейшую роль в индукции программируемой клеточной гибели при повреждении ДНК играет опухолю-супрессорный ген p53 [21,42]. Механизм p53-индуцированного апоптоза еще не вполне понятен. Однако в последнее время стало известно, что для p53 характерна определенная избыточность путей воздействия на клетку. Предполагается, что p53 вызывает программированную клеточную гибель вследствие активации и репрессии ряда генов-мишеней. Так, например, существуют сведения о том, что этот фактор осуществляет на транскрипционном уровне одновременную активацию гена Bax, репрессию гена Bcl-2, повышает экспрессию ряда генов PIG, продукты которых вызывают окислительный стресс и, как следствие, нарушение проницаемости митохондриальной и ядерной мембран. В активации некоторых киллерных рецепторов, в частности, Fas и Killer/DR5, также принимает участие p53. В результате клетка задерживается в определенных точках клеточного цикла для возможной репарации повреждения или, при отсутствии таковой, подвергается апоптозу. Таким образом, активация p53 дает мощный апоптогенный сигнал, в реализации которого задействованы различные механизмы стимуляции каспаз [18]. В нормальных клетках уровень экспрессии гена p53 невысок, поскольку белок p53 обладает очень коротким периодом

полужизни (порядка нескольких минут). При этом мутантный ген p53, не способный вызывать апоптоз, приводит к избыточной индукции протеина, который может быть определен в ткани иммуногистохимическими методами.

Так, анализ литературных данных свидетельствует о значительной роли апоптоза в процессе онтогенеза молочной железы, неопластической трансформации её тканей и вероятном значении этих процессов в механизме гиперпластических процессов.

Таким образом, остается не решенным вопрос о том, какие биологические маркеры могут выступать в качестве количественных показателей пролиферативной активности ткани молочной железы, а также объективно отражать выраженность апоптоза и активность генов - супрессоров. Изучение экспрессии молекул-продуктов генов-регуляторов пролиферации и апоптоза, по всей видимости, представляет научный интерес, поскольку, вероятно, может позволить проводить детализованную оценку степени риска развития РМЖ с последующим составлением прогноза течения заболевания.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аничков Н.М. Биология опухолевого роста: молекулярно-медицинские аспекты / Н.М. Аничков, И.М. Кветной, С.С. Коновалов. - СПб.: Прайм Еврознак, 2004. - 224 с.
2. Белушкина Н.Н. Молекулярные основы патологии апоптоза / Н.Н. Белушкина, С.Е. Северин // Арх. пат. - 2001. - Вып. 1. - С. 51-59.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн. - СПб.: Наука, 2004. - 343 с.
4. Божок А.А. Прогностические и предсказательные факторы при раке молочной железы / А.А. Божок, В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.С. Арзуманов, А.Е. Клетцель // Вопр. Онкол. - 2005. - Т. 51, №4. - С. 434-443.
5. Золотова Е.Н. Современные аспекты морфогенеза рака молочной железы / Е.Н. Золотова, А.Е. Доросевич // Арх. патол. - 2004. - №1 - С. 51-55.
6. Коршунов А.Г. Прогностическое значение иммуногистохимического выявления апоптоза и экспрессии белков лекарственной устойчивости / А.Г. Коршунов, Р.В. Сычева // Арх. патол. - 1996. - №2. - С. 32-37.
7. Костючек И.Н. Методологические подходы к количественной иммуногистохимической оценке экспрессии маркеров апоптоза и пролиферации в молочной железе / И.Н. Костючек, И.Ю. Коган, И.М. Кветной // Арх. патол. - 2006. - №1. - С. 47-48.
8. Молекулярно-биологические маркеры как факторы прогноза при раке молочной железы / Е.В. Степанова, Е.И. Загрекова, В.Д. Ермилова [и др.] // Арх. патол. - 2003. - №3. - С. 14-18.
9. Нейштадт Э.Л. Патология молочной железы / Э.Л. Нейштадт, О.А. Воробьева. - СПб.: Фолиант, 2003. - 208с.
10. Пожарийский К.М. Значение иммуногистохимических методик для определения характера лечения и прогноза опухолевых заболеваний / К.М. Пожарийский, Е.Е. Леенман // Арх. патол. - 2000. - №5. - С. 3-11.
11. Райхлин Н.Т. Регуляция и проявления апоптоза в физиологических условиях и в опухолях / Н.Т. Райхлин, А.Н. Райхлин // Вопр. Онкол. - 2002. - Т.48, №2. - С. 159-171.
12. Семиглазов В.Ф. Неинвазивные и инвазивные опухоли молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, А.Е. Клетцель. - СПб.: Боргес, 2005. - 350 с.
13. Серов В.Н. Диагностика заболеваний молочных желез / В.Н. Серов, Т.Т. Тагиева, В.Н. Прилепская // Гинекология. - 1999. - №1. - С. 6-10.
14. Упоров А.В. Иммуногистохимическое изучение клеток рака молочной железы с использованием разных маркеров пролиферации / А.В. Упоров В.Ф. Семиглазов, К.М. Пожарийский // Арх. патол. - 2000. - №2. - С. 26-30.
15. Хансон К.П. Программированная клеточная гибель (апоптоз): молекулярные механизмы и роль в биологии и медицине / К.П. Хансон // Вопр. мед. химии. 1997. - Т. 43, №5. - С. 402-414.

16. Шацева Т.А. Антиген Ki-67 в оценке опухолевой пролиферации. Его структура и функции / Т.А. Шацева, М.С. Мухина // Вопр. Онкол. - 2004. - Т.50,№2.-С. 157-164.
17. Экспрессия HER-2/NEU, Ki-67 и плоидность при раке молочной железы / М.И. Лукашина, Е.И. Глухова, Л.Г. Жукова [и др.] // Арх. патол. - 2003. - №5. - С. 25-29.
18. Anderson T.J. Pathological studies of apoptosis in the normal breast / Anderson T.J. // Cancer. - 1999. - Vol. 6. - P. 9-12.
19. Assessment of the proliferative, apoptotic and cellular renovation indices of the human mammary epithelium during the follicular and luteal phases of the menstrual cycle / Navarrete M.A., Maier C.M., Falzoni R. [et al.] // Breast Cancer Research. - 2005. - Vol. 7. - P. 306-313.
20. Beenken S.W. Biomarkers for breast cancer / Beenken S.W., Bland K.I. // Minerva Chir. - 2002. - Vol. 57, N 4. - P. 437-448.
21. Bykov V. Reactivation of mutant p53 and induction of apoptosis in human tumor cells by maleimide analogs / Bykov V., Issaeva N., Zache N. [et al.] // J. Biol. Chem. —2005. - Vol.34. - P. 30384 - 30391.
22. Dimitrakakis C, Konstadoulakis M., Messaris E., Kymionis G., Karayannis M., Panoussopoulos D., Michalakis S., Androulakis G. Molecular markers in breast cancer: Can we use c-erbB-2, p53, bcl-2 and bax gene expression as prognostic factors? // The Breast. - 2005 - Vol. 11, № 4. - P. 279-285.
23. Immunohistochemical analysis of Mcl-1 protein in human tissues. Differential regulation of Mcl-1 and Bcl-2 protein production suggests a unique role for Mcl-1 in control of programmed cell death in vivo / Krajewski S., Bodrug S., Krajewska M. [et al.] // Am. J. Pathol. - 1995. - Vol.146, N 6.-P.1309-1319.
24. Cardillo M.R. Proliferating cell nuclear antigen in benign breast diseases / Cardillo M.R., Stamp G.W., Pignatelli M. // Eur. J. Gynaecol. Oncol. - 1995. - Vol. 16, N6. -P. 476-481.
25. Castro-Rivera E. Estrogen regulation of cyclin D1 gene expression in ZR-75 breast cancer cells involves multiple enhancer elements / Castro-Rivera E.,
26. Claus E.B. Age at onset as an indicator of familial risk of breast cancer / Claus E.B., Risch N.J., Thompson W.D. // Am. J. Epidemiol.-1990.-Vol. 131.-P. 961-972.
27. Conner P. Breast epithelial proliferation in postmenopausal women evaluated through fine-needle-aspiration cytology / Conner P., Skoog L., Soderqvist G. // Climacteric. - 2007. - Vol. 4, № 1. - p. 7-12.
28. Cuzick J. Aromatase inhibitors in prevention - data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study) / Cuzick J. // Recent Results Cancer Res.-2003.-Vol. 163.-P. 96-103.
29. Differentiation between cancerous and normal hyperplastic lobules in breast lesions / Slater M., Danieletto S., Pooley M. [et al.] // Breast Cancer Res. Treat. - 2004. -Vol. 83, № 1. - P. 1-10.
30. Going J.J. Proliferative and secretory activity in human breast during natural and artificial menstrual cycles / Going J.J., Anderson T.J., Battersby S., MacIntyre C.C. // Am. J. Pathol. - 2008. - Vol. 130. - P. 193-204.
31. Hasebe T. Proliferative activity and tumor angiogenesis closely correlated to stromal cellularity of fibroadenoma: proposal fibroadenoma, cellular variant / Hasebe T., Imoto S., Sasaki S. // Pathol. Int. - 1999. - Vol. 49, N 5. - P. 435-443.
32. Hofseth L.J. Hormone replacement therapy with estrogen plus medroxyprogesterone acetate is associated with increased epithelial proliferation in the normal postmenopausal breast / Hofseth L.J., Raafat A.M., Osuch J.R. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. - 2009. - Vol. 84, N 12. - P. 4559-4565.
33. Joshi K. Cell proliferation in the human mammary epithelium. Differential contribution by epithelial and myoepithelial cells / Joshi K., Smith J.A., Perusinghe N., Monaghan P. // Am. J. Pathol. - 1986. - Vol. 124, №2. - P.199-

- 206.
34. Loughlin P.M., Cooke T.G., George W.D., Gray A.J., Stott D.I., Going J.J.
  35. Quantifying tumour-infiltrating lymphocyte subsets: A practical immunohistochemical method // *J Immunol Methods*. - 2007. — Vol.321, №1-2. - P.32-40.
  36. Matsuyoshi S., Shimada K., Nakamura M., Ishida E., Konishi N. Bcl-2 phosphorylation has pathological significance in human breast cancer // *Pathobiology*. - 2006. - Vol. 73, №4. - P. 205-212.
  37. Midulla C, Pisani I., De Iorio P., Cenci M., Divizia E., Nofroni I., Vecchoone A. Cythological analysis and immunocytochemical expression of Ki-67 and Bcl-2 in breast proliferative lesions // *Anticancer Res*. — 2002. - Vol. 22, № 2. - P . 1641-1345.
  38. Minelli C. Benefits and harms associated with hormone replacement therapy: clinical decision analysis / Minelli C, Abrams K.R., Sutton A.J., Cooper NJ. // *BMJ*. - 2004. - Vol. 328, N 7436. - P. 371-385.
  39. Ohmichi M. Molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulator in target tissues / Ohmichi M., Tasaka K., Kurachi H., Murata Y. // *Endocr. J.*-2005.-Vol. 52.-P. 161-167.
  40. Pechoux C. Human mammary luminal epithelial cells contain progenitors to myoepithelial cells / Pechoux C, Gudjonsson T., Ronnov-Jessen L., Bissell M.J. // *Dev. Biol*. - 1999. - Vol. 206, № 1. - P. 88 - 99.
  41. McLaughlin R., Prognostic implications of p53 and bcl-2 expression in 108 women with stage two breast cancer / McLaughlin R., O'Hanlon D., McHale T. [et al.] // *Int. J. Med. Sci.*-2001.-Vol. 170.-P. 11-13.
  42. Potten C.S., Watson R.J., Williams G.T., Tickle S., Roberts S.A., Harris M., Howell A. The effect of age and menstrual cycle upon proliferative activity of the normal human breast // *Br J. Cancer*. - 1988. - Vol. 58., №2. a. 163-170.
  43. Rescue of mutants of the tumor suppressor p53 in cancer cells by designed peptide Issaeva N., Friedler A., Bozko P. [et al.] // *Cell boil*. - 2003. - Vol. 100, № 23. - P. 13303-13307.
  44. Risk factors for benign proliferative breast disease / Friedenreich CM., Bryant H.M., Alexander F. [et al.] // *International Journal of Epidemiology*. - 2000. - Vol. 29, №4. - 637 - 644.
  45. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status / Colditz G.A., Rosner B.A., Chen W.Y. [et al.] // *J. Natl. Cancer Inst*-2004.-Vol. 96.-P. 218-228.
  46. Selim A.G. Expression of c-erbB2, p53, Bcl-2, Bax, c-myc and Ki-67 in apocrine metaplasia and apocrine change within sclerosing agenesis of the breast / Selim A.G., El-Ayat G., Wells C A. // *Virchows Arch*. - 2002. - Vol. 441, N 5. - P. 449-455.
  47. Speirs V. Distinct expression patterns of ER $\alpha$  and ER $\beta$  in normal human mammary gland / Speirs V., Skliris G.P., Burdall S.E., Carder P.J. // *J. Clin. Pathol*. - 2009. - Vol. 55. - P. 371-374.
  48. Stoll B.A. Premalignant breast lesions: role for biological markers in predicting progression to cancer / Stoll B.A. // *Eur. J. Cancer*. - 2009. - Vol. 35, N 5. - P. 693-697.
  49. Siziopiku K.P. bcl-2 expression in the spectrum of preinvasive breast lesions/Siziopiku K.P., Prioleau J.E., Harris J.R., Schnitt SJ.//*Cancer*. - 1996. - Vol.77. -P.499-506.
  50. Sullivan R.P. Cell proliferation in breast tumours: analysis of histological parameters Ki-67 and PCNA expression / Sullivan R.P., Mortimer G., Muircheartaigh I.O. // *Ir. J. Med. Sci*. - 1993. - Vol. 162, N 9. - P. 343-347.
  51. Cell proliferation, apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in non-lactating human breast epithelium in relation to the menstrual cycle and reproductive history / Feuerhake F., Sigg W., Hofter E.A. [et al.] // *Breast Cancer Res. Treat*. — 2003.-Vol. 77, № 1.-P. 37-48.

52. Tung L., Abdel-Hafiz H., Shen T., Harvell D.M., et al. Progesterone receptors (PR)-B and PR-A regulate transcription by different mechanisms: AF-3 exerts regulatory control over coactivator binding to PR-B // *Molec. Endocrinol.* - 2006. - Vol. 20, № 11. - P. 2656 – 2011 г.
53. Feuerhake F., Sigg W., Hofter E.A., Unterberger P., Welsh H. Cell proliferation, apoptosis and expression of Bcl-2 and Bax in non-lactating human breast epithelium in relation to the menstrual cycle and reproductive history // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2003. - Vol. 77, № 1. - P. 37-48.
54. Zagouri F. Precursors and preinvasive lesions of the breast: the role of molecular prognostic markers in the diagnostic and therapeutic dilemma / Zagouri F., Sargentanis T.N., Zografos G.C. // *World J. Surg. Oncol.* - 2007. - Vol.5, N. 57.

#### **ROLE OF MECHANISMS OF VIOLATIONS PROLIFERATION AND APOPTOSIS IN MORPHOGENESIS FIBROCYSTIC DISEASE OF BREAST**

M.V. Mnikhovich

**In this paper, an analysis of published data shows the significant role of apoptosis during ontogenesis of the breast, the neoplastic transformation of tissues and the likely importance of these processes in the mechanism of hyperplastic processes and fibrocystic disease of breast cancer. However, it remains unresolved the question of what biological markers may serve as quantitative indicators of proliferative activity of breast tissue, as well as objectively reflect the severity of apoptosis and the activity of genes - tumor suppressor. Studying the expression of molecules of products of genes-regulators of cell proliferation and apoptosis is of great scientific interest because it can probably afford to hold detalizovannye risk assessment for breast cancer, followed by the prediction of the disease.**

***Key words:*** apoptosis, proliferation, fibrocystic disease, neoplastic transformation.

Мнихович Максим Валерьевич – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник центральной патологоанатомической лаборатории Учреждения РАМН Научно-исследовательского института морфологии человека РАМН, ассистент кафедры патологической анатомии Первого МГМУ им.И.М. Сеченова, Российская Федерация, Москва; [mnichmaxim@yandex.ru](mailto:mnichmaxim@yandex.ru)