

І.І. Ганусевич,
О.А. Самойленко,
А.В. Вербиненко,
О.С. Тропиніна

Інститут експериментальної
патології, онкології і радіобіології
ім. Р.Є. Кавецького НАН України,
Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної
залози, желатинази тромбоци-
тів, виживаність, ожиріння,
менопаузальний статус.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2024.02.139>

ЖЕЛАТИНАЗИ ТРОМБОЦИТІВ ТА ВИЖИВАНІСТЬ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОЖИРІННІ: ЗВ'ЯЗОК З МЕНОПАУЗАЛЬНИМ СТАТУСОМ

Ожиріння підвищує ризик розвитку та погіршує перебіг деяких видів раку, зокрема раку молочної залози (РМЗ). Відомо про парадоксальний вплив ожиріння на перебіг РМЗ, пов'язаний із менопаузальним статусом пацієнток. **Мета:** дослідити виживаність у зв'язку з рівнями генерування супероксидних радикалів та активності желатиназ тромбоцитів, окисно-відновного стану прилеглої до пухлини жирової тканини (ППЖТ), індексом маси тіла (ІМТ) та менопаузальним статусом хворих на РМЗ. **Об'єкт і методи:** досліджено зразки ППЖТ (післяопераційний матеріал) та крові 70 жінок, хворих на РМЗ. Використано методи ЕПР-спектрометрії, зимографії у поліакриламідному гелі, загально-клінічні та статистичні. **Результати:** у хворих у передменопаузі швидкість генерування супероксидних радикалів (СР) тромбоцитами за нормальної ваги та при ожирінні не відрізняється, тоді як при постменопаузі між ними спостерігається достовірна різниця ($p < 0,05$) (в 1,4 раза). Виявлено асоційованість рівнів СР тромбоцитів та у ППЖТ пацієнток в постменопаузі. У хворих у передменопаузі різниця між активністю желатиназ тромбоцитів при ожирінні та за нормальної ваги недостовірна ($p > 0,05$), тоді як при постменопаузі спостерігається значна достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 за нормальної ваги та ожиріння (у 2,3 раза). Для пацієнток у постменопаузі спостерігається висока достовірна асоційованість показників активності желатиназ тромбоцитів та швидкості генерування ними СР. При рівнях активності ММП-2 тромбоцитів, вищих за 42 у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,02$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 2,7$), ніж при нижчих рівнях активності ферменту. При рівнях активності ММП-9 тромбоцитів, вищих за 65 у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,04$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 1,75$), ніж при нижчих рівнях активності ферменту. **Висновки:** вірогідно, що саме при постменопаузі ожиріння є найбільш вагомим протромбогенним чинником, який сприяє виживаності дисемінованих пухлинних клітин у судинному руслі та метастазуванню. Це відбувається внаслідок того, що метаболіти естрогенів додатково порушують рівновагу у редокс-стані жирової тканини, чим сприяють поглибленню системного окисного стресу та тромбоемболоутворенню. Отримані результати вказують на перспективність пошуку та дослідження факторів, що визначають парадоксальний вплив ожиріння на перебіг РМЗ, в якості перспективних прогностичних маркерів для персоналізованих підходів в протипухлинній терапії.

Починаючи з 1975 року захворюваність на ожиріння в усьому світі зросла майже втричі і набула ознак пандемії. У 2022 році кожна восьма людина у світі страждала на ожиріння. Так, за даними ВООЗ, з 1990 року ожиріння серед дорослих зросло більш ніж удвічі, а ожиріння серед підлітків — у чотири рази. 2,5 мільярда дорослих (18 років і старше) 2022 році мали надмірну вагу, із них 890 мільйонів жили з ожирінням; 43% до-

рослих у віці 18 років і старші мали надмірну вагу, а 16% страждали на ожиріння; 37 мільйонів дітей віком до 5 років мали надмірну вагу. понад 390 мільйонів дітей та підлітків у віці 5—19 років мали надмірну вагу, у тому числі 160 мільйонів жили з ожирінням [1, 2].

Відомо, що ризик виникнення та несприятливого перебігу деяких видів пухлин пов'язаний з наявністю ожиріння. Це пухлини, що утворюються

та розвиваються у місцях природного накопичення жирової тканини — рак шлунково-кишкового тракту, ендометрію, молочної залози [3]. Вісцеральна жирова тканина за надмірної ваги набуває ознак дисфункціональності, а саме характеризується порушеннями у метаболізмі ліпідів, хронічним запаленням. Джерелом таких змін є дисфункція електрон-транспортного ланцюга мітохондрій, яка призводить до зростання продукції активних форм кисню, посилення окисних реакцій та, врешті-решт, до окисного стресу в організмі.

Таким чином, дисфункціональна жирова тканина впливає на пухлину, підвищуючи її агресивність, а також на інші тканини і органи, сприяючи системним патологічним зрушенням [4]. Зокрема, відомо, що ожиріння є протромбогенним фактором. Клінічні та епідеміологічні дослідження підтверджують зв'язок між ожирінням та тромбозом, що включає підвищену експресію протромботичних молекул, інгібітора активатора плазміногену-1 та тканинного фактора (ТФ), а також підвищену активацію тромбоцитів [5].

Желатинази (матриксні металопротеїнази-2 та -9 (ММП-2 та -9)), продуковані тромбоцитами, також беруть участь у тромбоутворенні, забезпечуючи протеолітичну модифікацію відповідних рецепторів. Один з етапів метастатичного каскаду — циркуляція дисемінованих пухлинних клітин (ДПК) у кровотоку, під час якої вони утворюють т.з. клітинні агрегати з тромбоцитами. У складі таких ембол ДПК захищені від імунного нагляду, що сприяє їхній виживаності та підвищує ефективність екстравазації і метастазування загалом [6]. Таким чином, активність ММП-2 та -9 тромбоцитів є одним з факторів, що визначає перебіг онкологічного захворювання, зокрема за надмірної ваги.

Рак молочної залози (РМЗ) є надзвичайно розповсюдженою онкологічною патологією; у розвинених країнах він уражає майже кожен десяту жінку і займає одне з перших місць у захворюваності жіночого населення на рак. В усьому світі частота РМЗ має тенденцію до підвищення. У більше, ніж 50 наукових досліджень вивчали ожиріння та його роль у прогнозі РМЗ. Дослідження показали, що 5-річне виживання при РМЗ для жінок з ожирінням або надмірною вагою становило 55,6%, тоді як для жінок з нормальною вагою вона становила 79,9%. Також продемонстровано, що жінки з ожирінням та РМЗ частіше мають більші пухлини та інвазивні лімфатичні вузли. Багато дослідників досліджували зв'язок між високим індексом маси тіла (ІМТ) або ожирінням та розвитком РМЗ у жінок, але між результатами досліджень є деякі розбіжності. Згідно з даними кількох досліджень, ожиріння підвищує ризик розвитку РМЗ як до, так і після менопаузи. Інші результати показують, що ожиріння відіграє захисну роль у розвитку пухлини

в період передменопаузи, тоді як воно є фактором ризику в період постменопаузи. Повідомлялося, що передменопаузальне ожиріння у європейських та американських жінок навіть знижує ризик РМЗ [7–13].

Таким чином, вивчення факторів перебігу РМЗ при ожирінні та у зв'язку з менопаузальним статусом є актуальним напрямком досліджень.

Мета роботи — дослідити виживаність у зв'язку з рівнями генерування супероксидних радикалів (СР) та активності желатиназ тромбоцитів, окисно-відновного стану прилеглої до пухлини жирової тканини (ППЖТ), ІМТ та менопаузального статусу хворих на РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено зразки ППЖТ (післяопераційний матеріал) та крові 70 жінок, хворих на РМЗ, які перебували на лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України з 2018 по 2021 рр. Хворі були проінформовані про обстеження і дали згоду на участь у його проведенні. Діагноз, стадію захворювання, наявність метастазів та ін. верифіковано відповідно до вимог доказової медицини (в ході відповідних клініко-інструментальних обстежень, морфологічно). Проаналізовано дані щодо виживаності групи хворих на РМЗ категорії T1-2N1M0, молекулярних підтипів А та В. Пацієнтки не отримували передопераційного лікування, мали співставний об'єм оперативного втручання та характер післяопераційної терапії.

Оцінити ступінь відповідності маси людини її зросту і визначити, чи є маса тіла недостатньою, нормальною або зайвою, дозволяє ІМТ (*табл. 1*). Цей показник широко використовується в клінічній практиці з метою корекції методів лікування. ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) розраховували за формулою [14].

Тромбоцити отримували з венозної крові стандартним лабораторним методом з використанням цитратного буфера [15].

Активність ММП-2 та -9 визначали методом зимографії в поліакриламідному гелі (із додаванням желатину в якості субстрата) на основі SDS-електрофорезу білків [16]. Після відмивання гелю

Таблиця 1

Інтерпретація показників ІМТ (відповідно до рекомендацій ВООЗ, 2006)

ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	Співвідношення маси та зросту людини
$\leq 16,0$	Виявлений дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–24,9	Нормальна маса тіла
25,0–29,9	Зайва маса тіла (передожиріння)
30,0–34,9	Ожиріння I ступеня
35,0–39,9	Ожиріння II ступеня
$\geq 40,0$	Ожиріння III ступеня (морбідне)

активні форми ММП-2 та -9 візуалізувались у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалась за стандартами молекулярної маси (Sigma, США) і відповідала молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 kDa відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом виміру площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і ММП-9 (Sigma, США). За умовну одиницю (у.о.) прийнято активність 1 нг фермента в 1 г вихідного контрольного зразку. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівні генерування СР вимірювали методом ЕПР-спектрометрії за технологією Spin Traps (уловлювача радикалів) [17]. Спектри ЕПР реєструвались при $T = 77\text{K}$. Одночасно із спектрами досліджуваних зразків знімали спектр незалежного стандарту інтенсивності, в якості якого використаний спеціально орієнтований монокристал рубіну з відомою кількістю парамагнітних центрів. Інтенсивність стандарту прийнято за 1 відн. од. вимірювань.

Статистичну обробку даних проводили з використанням непараметричних методів. Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи критерій Манна–Вітні. Виживаність оцінювали за Каплан–Майером. Статистична значущість прийнята при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано ІМТ в залежності від клініко-патологічних показників хворих на РМЗ (табл. 2). Виявлено, що у хворих без віддалених метастазів ІМТ достовірно вищий від ІМТ пацієнок з наявними віддаленими метастазами ($p < 0,05$). При цьому, важливо зазначити відсутність зв'язків між значеннями ІМТ пацієнок за віком, менопаузальним статусом, розміром пухлини (категорія рТ), наявністю регіонарних метастазів (категорія рN), стадією захворювання (категорія рTNM), ступенем диференціації пухлини.

У попередніх дослідженнях цієї когорти хворих [18] нами було визначено швидкість генерування СР в ППЖТ пацієнок з РМЗ і проаналізовано ці показники в залежності від менопаузального статусу та наявності у них ожиріння (рис. 1). У хворих у передменопаузі рівні швидкості генерування СР в ППЖТ при ожирінні дещо перевищують такі рівні за нормальної ваги, але різниця недостовірна ($p > 0,05$). На відміну від передменопаузи, при постменопаузі спостерігається значна достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках швидкості генерування СР за нормальної ваги та ожиріння в ППЖТ (в 1,7 раза).

Досліджено та проаналізовано показники швидкості генерування СР тромбоцитами периферичної крові хворих в залежності від менопаузального статусу та наявності у них ожиріння (рис. 2). Встановлено, що у хворих у передмено-

паузі швидкість генерування СР тромбоцитами за нормальної ваги та при ожирінні практично не відрізняється, тоді як при постменопаузі спостерігається достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках швидкості генерування СР тромбоцитами за нормальної ваги та ожиріння (в 1,4 раза). Причому, виявлено асоційованість рівнів цих показників з рівнями у ППЖТ пацієнок в постменопаузі, що, вірогідно, свідчить про вплив дисфункції жирової тканини на окисно-відновний стан периферичної крові. Для пацієнок у передменопаузальному періоді такого зв'язку не виявлено.

Проведено аналіз рівнів активності желатинази (ММП-2 та -9, сумарно) тромбоцитів периферичної крові хворих на РМЗ в залежності від менопаузального статусу та наявності у них ожиріння

Таблиця 2

Розподіл хворих на РМЗ за клініко-патологічними характеристиками та ІМТ [18]

Характеристики	Кількість хворих		ІМТ
	n	%	кг/м ²
Вік, роки			
≤60 (середній вік) [#]	29	41	24,5 ± 0,5
>60 (похилий вік) [#]	41	59	26,8 ± 0,6
Менопаузальний статус			
Передменопауза	27	39	25,5 ± 0,7
Постменопауза	43	61	26,7 ± 0,9
ІМТ, кг/м ²			
< 25	37	53	—
≥ 25	33	47	—
Категорія pT			
T1	10	14	24,9 ± 1,0
T2	26	37	26,5 ± 1,0
T3	22	32	25,6 ± 0,6
T4	12	17	25,1 ± 0,7
Категорія pN			
N0	13	19	26,7 ± 0,8
N1,2	57	81	25,3 ± 0,5
Категорія M			
M0	58	83	26,6 ± 0,4*
M1	12	17	24,0 ± 0,7
Стадія (pTNM)			
I	10	14	25,1 ± 0,7
II	26	37	27,3 ± 0,8
III	22	32	26,7 ± 1,1
IV	12	17	25,0 ± 0,9
Ступінь диференціювання (pG)			
G1,2	41	67	26,8 ± 0,9
G3,4	29	33	26,1 ± 0,7

Примітки. # – відповідно до класифікації ВООЗ; * — $p < 0,05$ порівняно з M1.

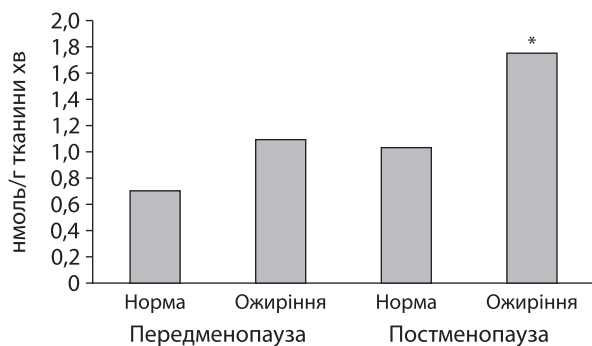


Рис. 1. Швидкість генерування СР в ППЖТ у хворих на РМЗ в перед- та постменопаузальному періоді за нормальної ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) та надмірної ваги ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$) [18]

* — $p < 0,05$ порівняно з нормою при постменопаузі.

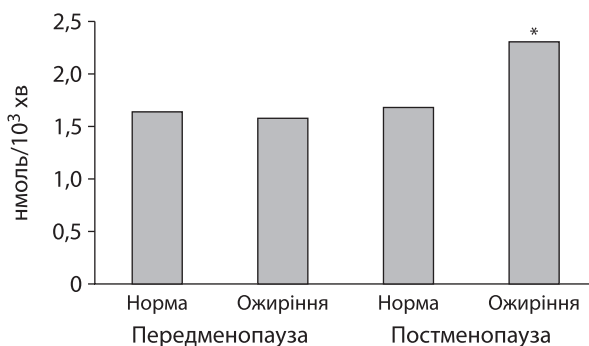


Рис. 2. Швидкість генерування СР тромбоцитами хворих на РМЗ в перед- та постменопаузальному періоді за нормальної ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) та надмірної ваги ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$)

* — $p < 0,05$ порівняно з нормою при постменопаузі.

(рис. 3). У хворих у передменопаузі активність желатиназ тромбоцитів дещо вища при ожирінні, ніж за нормальної ваги, але різниця недостовірна ($p > 0,05$). На відміну від передменопаузи, при постменопаузі спостерігається значна достовірна різниця ($p > 0,05$) у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 за нормальної ваги та ожиріння (у 2,3 раза). Тож, для хворих у постменопаузі спостерігається високий рівень асоційованості показників активності желатиназ тромбоцитів та швидкості генерування ними СР (див. рис. 2), вірогідно, внаслідок редокс-залежної активації цих ферментів. Для пацієнок у передменопаузальному періоді такого зв'язку не виявлено.

Отримані результати співвідносяться з результатами проведеного раніше аналізу загальної 5-річної виживаності (ЗВ) пацієнок з РМЗ за менопаузальним статусом та ІМТ, який показав, що тривалість життя пацієнок у передменопаузі за нормальної ваги та при ожирінні майже не відрізнялась (75% та 72,7%, відповідно), тоді як у пацієнок у постменопаузі при ожирінні вона була

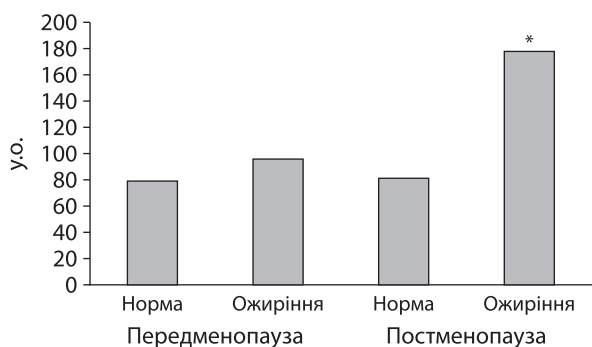


Рис. 3. Активність желатиназ (ММП-2 та -9, сумарна) тромбоцитів хворих на РМЗ в перед- та постменопаузальному періоді за нормальної ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) та надмірної ваги ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$)

* — $p < 0,05$ порівняно з нормою при постменопаузі

достовірно нижчою від такої за нормальної ваги (71,4% та 54,5%, відповідно) [18].

Загалом, наведені дані, з одного боку, свідчать про залежність перебігу РМЗ від ІМТ у пацієнок у постменопаузальному періоді, на відміну від передменопаузального, а з іншого — вказують на зв'язок між характером перебігу РМЗ та рівнями генерування СР і активності желатиназ тромбоцитів в залежності від менопаузального статусу та ІМТ хворих. Існують дані щодо зв'язку між кількістю тромбоцитів, експресією або активністю ММП тромбоцитів та кількістю як мікрометастазів, так і клінічних метастазів [19, 20]. Раніше нами було досліджено трирічну загальну виживаність хворих на рак шлунка категорії M0 за відсутності ДПК у кістковому мозку (КМ) або за їх наявності в залежності від рівней активності желатиназ тромбоцитів крові. Було виявлено, що і за відсутності, і за наявності ДПК у КМ низькі показники активності ММП-9 тромбоцитів асоційовані з більшою трирічною загальною виживаністю [21]. Тож, видається доцільним дослідити активність желатиназ тромбоцитів в якості можливих маркерів перебігу РМЗ у пацієнок в постменопаузі (рис. 4, 5).

Виявлено, що при рівнях активності ММП-2 тромбоцитів, вищих за 42 у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,02$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 2,7$), ніж при нижчих рівнях активності ферменту. При рівнях активності ММП-9 тромбоцитів, вищих за 65 у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,04$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 1,75$), ніж при нижчих рівнях активності ферменту.

Наразі панель прогностичних факторів для РМЗ достатньо широка і постійно доповнюється [22]. Але жоден з відомих маркерів не використовується цілеспрямовано для прогнозування перебігу РМЗ в залежності від впливу дисфункціональ-

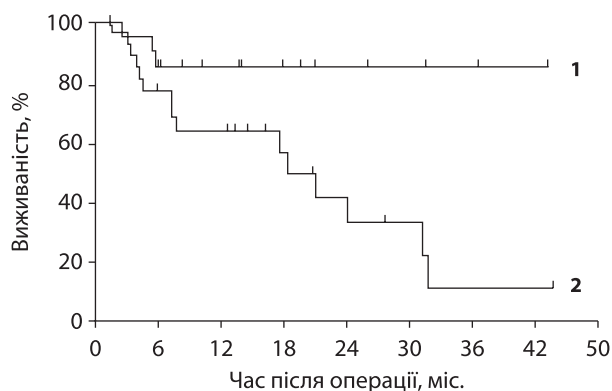


Рис. 4. Загальна виживаність пацієнток з РМЗ у постменопаузі (категорії $T_{1-2}N_1M_0$, молекулярних підтипів А та В) в залежності від рівней активності ММП-2 тромбоцитів (1 — <42 у.о., 2 — >42 у.о.; HR = 2,7, $p=0,02$)

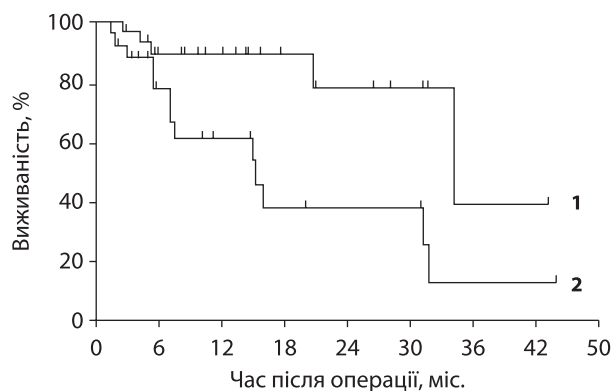


Рис. 5. Загальна виживаність пацієнток з РМЗ у постменопаузі (категорії $T_{1-2}N_1M_0$, молекулярних підтипів А та В) в залежності від рівней активності ММП-9 тромбоцитів (1 — <65 у.о., 2 — >65 у.о.; HR = 1,75, $p=0,04$)

ної жирової тканини на організм, позаяк показник ІМТ є недостатньо коректним для визначення ролі ожиріння в прогресуванні пухлини.

Участь желатиназ в механізмах утворення ембол з ДПК — один з важливих аспектів зв'язку між ожирінням та перебігом пухлинної прогресії.

У результаті дисфункції мітохондрій адипоцитів порушується редокс-баланс жирової тканини, обсяги якої значні при ожирінні. Внаслідок цього зростають рівні радикальних сполук, окислюються біологічні макромолекули та формується замкнене коло окисного стресу, який поглиблюється і набуває системного характеру. У випадку РМЗ ситуація ускладнюється тим, що жирова тканина є місцем синтезу та метаболізму естрогенів — важливого фактору прогресії РМЗ. Метаболіти естрогенів здатні додатково порушувати рівновагу у редокс-стані органів та тканин організму шляхом посилення генерування СР [23–27]. Низка досліджень показує, що при постменопаузі, на відміну від передменопаузи, показники ІМТ позитивно корелюють з несприятливим перебігом, а також, що парадоксально і водночас вкрай важливо, з рівнями естрогенів в крові пацієнток з РМЗ [23, 24]. Високі рівні СР тромбоцитів впливають на процеси тромбоутворення як безпосередньо, так і через активацію низки факторів та ферментів, зокрема і желатиназ. Тобто, вірогідно, що саме при постменопаузі ожиріння є найбільш вагомим протромбогенним чинником, що сприяє підвищенню виживаності ДПК у судинному руслі та метастазуванню. В рамках такого припущення отримані нами результати розкривають деякі аспекти проблеми парадоксу впливу ожиріння на перебіг РМЗ та вказують на перспективність пошуку та дослідження факторів, що його визначають, в якості перспективних прогностичних маркерів для персоналізованих підходів в протипухлинній терапії.

ЗАКЛЮЧЕННЯ

У хворих у передменопаузі швидкість генерування СР тромбоцитами за нормальної ваги та при ожирінні не відрізняється, тоді як у постменопаузі між ними спостерігається достовірна різниця (в 1,4 раза; $p < 0,05$). Виявлено асоційованість рівнів цих показників з рівнями генерування СР у ППЖТ пацієнток у постменопаузі.

У хворих у передменопаузі різниця між активністю желатиназ тромбоцитів при ожирінні та за нормальної ваги недостовірна ($p > 0,05$), тоді як у постменопаузі спостерігається значна достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 за нормальної ваги та ожиріння (у 2,3 раза). Для пацієнток у постменопаузі спостерігається високий рівень асоційованості показників активності желатиназ тромбоцитів та швидкості генерування ними СР.

При рівнях активності ММП-2 тромбоцитів, вищих за 42 у.о., хворі у постменопаузі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,02$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання (HR = 2,7), ніж при нижчих рівнях активності ферменту. При рівнях активності ММП-9 тромбоцитів, вищих за 65 у.о., хворі у постменопаузі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,04$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання (HR = 1,75), ніж при нижчих рівнях активності ферменту.

Вірогідно, що саме при постменопаузі ожиріння є найбільш вагомим протромбогенним чинником, який сприяє виживаності ДПК у судинному руслі та метастазуванню. Це відбувається внаслідок того, що метаболіти естрогенів додатково порушують рівновагу у редокс-стані жирової тканини, чим сприяють поглибленню системного окисного стресу та тромбоутворенню.

Отримані результати вказують на перспективність пошуку та дослідження факторів, що визна-

чають парадоксальний вплив ожиріння на перебіг РМЗ, в якості перспективних прогностичних маркерів для персоніфікованих підходів в протипухлинній терапії.

Робота виконана в рамках НДР “Визначити редокс-модуляцію ензимів крові як маркерів перебігу раку молочної залози при дисфункції жирової тканини” (№ держреєстрації 0124U000083).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- World Health Organization (2024), Obesity and overweight [online]. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, *et al.* Obesity and Severe Obesity Forecasts Through 2030. *Am J Prev Med* 2012; **42** (6): 563–70. doi:10.1016/j.amepre.2011.10.026.
- Colditz G, Peterson L. Obesity and Cancer: Evidence, Impact, and Future Directions. *Clinical Chemistry* 2018; **64** (1): 154–62. doi: 10.1373/clinchem.2017.2773761.
- Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; **320** (3): 375–91. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
- Samad F, Ruf W. Inflammation, obesity, and thrombosis. *Blood* 2013; **122** (20): 3415–22. doi: 10.1182/blood-2013-05.
- Wu J, Heemskerk JW, Baaten CC. Platelet membrane receptor proteolysis: implications for platelet function. *Frontiers in cardiovascular medicine* 2021; **7**: 608391. doi: 10.3389/fcvm.2020.608391.
- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, *et al.* The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports* 2019; **21**: 41. doi: 10.1007/s11912-019-0787-1.
- Dehesh T, Fadaghi S, Seyedi M, *et al.* The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. *BMC women's health* 2023; **23** (1): 392. doi: 10.1186/s12905-023-02543-5.
- Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal Study on the Role of Body Size in Premenopausal Breast Cancer. *Arch Intern Med* 2006; **166** (21): 2395–402. doi: 10.1001/archinte.166.21.2395.
- Harris HR, Willett WC, Terry KL, *et al.* Body Fat Distribution and Risk of Premenopausal Breast Cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103** (3): 273–8. doi: 10.1093/jnci/djq500.
- Van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, *et al.* Pooled Analysis of Prospective Cohort Studies on Height, Weight, and Breast Cancer Risk. *Am J Epidemiol* 2000; **152** (6): 514–27. doi: 10.1093/aje/152.6.514.
- Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, *et al.* A Case-Control Study of Body Mass Index and Breast Cancer Risk in White and African-American Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19** (6): 1532–44. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0025.
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, *et al.* Overweight as an Avoidable Cause of Cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; **91** (3): 421–30. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::aid-ijc1053>3.0.co;2-t
- World Health Organization (2010). A healthy lifestyle — WHO recommendations [online]. Available at: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
- Qureshi AA, Karpen CW, Qureshi N, *et al.* Tocotrienols-induced inhibition of platelet thrombus formation and platelet aggregation in stenosed canine coronary arteries. *Lipids in Health and Disease* 2011; **10**: 58–71. doi: 10.1186/1476-511-X-10-58.
- De Clerk YA, Perez N, Shimada H, *et al.* Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research* 1992; **52**: 701–8. PMID: 1732058.
- Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, *et al.* High formation of superoxide anion and nitric oxide, and matrix metalloproteinases activity in vascular wall of rectal carcinoma vessels. *Exp Oncol* 2006; **28**: 323–5. PMID: 17285119.
- Ganusevich II, Virko SV, Riznichuk VO. Breast cancer in obesity: menopausal status and redox characteristics of adipose tissue dysfunction. *Oncology* 2023; **25** (2): 115–21. doi: 10.15407/oncology.2023.02.115. (in Ukrainian).
- Mezouar S, Frère C, Darbousset R, *et al.* Role of platelets in cancer and cancer-associated thrombosis: Experimental and clinical evidences. *Thrombosis Research, Elsevier* 2016; **139**: 65–76. doi: 10.1016/j.thromres.2016.01.006.
- Palacios-Acedo AL, Mège D, Crescence L, *et al.* Platelets, Thrombo-Inflammation, and Cancer: Collaborating With the Enemy. *Frontiers in Immunology* 2019; **10**: 1805. doi: 10.3389/fimmu.2019.01805.
- Ganusevich II, Mamontova LA, Kovelskaya AV, *et al.* Platelet gelatinases in gastric cancer metastasis and prognosis. *Oncology* 2016; **18** (2): 130–136. (in Ukrainian).
- Łukasiewicz S, Czelelewski M, Forma A, *et al.* Breast Cancer-Epidemiology, Risk Factors, Classification, Prognostic Markers, and Current Treatment Strategies-An Updated Review. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (17): 4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
- Miller WR. Aromatase and the Breast: Regulation and Clinical Aspects *Maturitas* 2006; **54** (4): 335–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.04.020.
- Van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, *et al.* Endogenous Concentration and Subcellular Distribution of Estrogens in Normal and Malignant Human Breast Tissue. *Cancer Res* 1985; **45** (6): 2900–6.
- Freeman EW, Sammel MD, Lin H, *et al.* Obesity and Reproductive Hormone Levels in the Transition to Menopause. *Menopause* 2010; **17** (4): 718–26. doi: 10.1097/gme.0b013e3181ccc85d.
- Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, *et al.* The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. *Current Oncology Reports* 2019; **21**: 41. doi: 10.1007/s11912-019-0787-1.
- Zhang S, Shang P, Gao K, *et al.* Dynamics of estrogen-induced ROS and DNA strand break generation in estrogen receptor α -positive breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2022; **602**: 170–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.089.

PLATELET GELATINASES AND SURVIVAL OF BREAST CANCER PATIENTS WITH OBESITY: THE RELATIONSHIP WITH MENOPAUSAL STATUS

I.I. Ganusevich, O.A. Samoylenko,
A.V. Verbinenko, O.S. Tropykina

RE Kavetsky Institute of Experimental Pathology,
Oncology and Radiobiology, National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Obesity increases the risk of developing and worsens the course of some types of cancer, in particular breast cancer (BC). It is known about the parado-

xical influence of obesity on the course of breast cancer associated with the menopausal status of patients.

Aim: to investigate survival in connection with the levels of generation of superoxide radicals and activity of platelet gelatinases, the redox state of the tumor-adjacent adipose tissue (TAAT), the body mass index (BMI) and the menopausal status of patients with breast cancer. **Object and methods:** TAAT samples (post-operative material) and blood samples of 70 women with breast cancer were studied. EPR spectrometry, polyacrylamide gel zymography, general clinical and statistical methods were used.

Results: in premenopausal patients, the rate of generation of superoxide radicals (SR) by platelets at normal weight and obesity does not differ, while in postmenopausal patients there is a significant difference between them ($p < 0.05$) (by 1.4 times). An association between the levels of platelet and TAAT SR in postmenopausal patients was revealed. In premenopausal patients, the difference between the activity of platelet gelatinases in obesity and normal weight is unreliable ($p > 0.05$), while in postmenopause there is a significant reliable difference ($p < 0.05$) in the indicators of the total activity of MMP-2 and -9 according to normal weight and obesity (in 2.3 times). For postmenopausal patients, there is a high reliable association of activity indicators of platelet gelatinases and the speed of their SR generation. With platelet MMP-2 activity levels higher than 42 IU, patients had a significantly shorter life expectancy ($p = 0.02$) and a higher risk of adverse disease course ($HR = 2.7$)

compared with lower enzyme activity levels. With platelet MMP-9 activity levels higher than 65 IU, patients had a significantly shorter life expectancy ($p = 0.04$) and a higher risk of adverse disease course ($HR = 1.75$) compared with lower enzyme activity levels. **Conclusions:** it is likely that in postmenopause, obesity is the most important prothrombogenic factor, which contributes to the survival of disseminated tumor cells (DTC) in the vascular bed and metastasis. This is due to the fact that estrogen metabolites additionally disturb the balance in the redox state of adipose tissue, thereby contributing to the deepening of systemic oxidative stress and thrombus formation. The obtained results indicate the prospect of finding and researching the factors that determine the paradoxical effect of obesity on the course of breast cancer, as promising prognostic markers for personalized approaches in anticancer therapy.

Keywords: breast cancer, platelet gelatinases, survival, obesity, menopausal status

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: iganus2013@gmail.com

Одержано: 01.04.2024