

І.П. Несіна¹
Т.В. Задворний¹
С.В. Неспрядько²
О.М. Ключов³
Л.Г. Бучинська¹

¹Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

²Національний інститут раку

³Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ, Україна

Ключові слова: адипонектин, лептин, рак ендометрія, рак молочної залози, індекс маси тіла.

ВМІСТ АДІПОНЕКТИНУ І ЛЕПТИНУ У СИРОВАТЦІ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ І ЕНДОМЕТРІЯ З ОЖИРІННЯМ

Мета: визначити зв'язок між концентрацією адипонектину (Ad) і лептину (Lep) у сироватці периферичної крові (СПК) хворих на рак молочної залози (РМЗ) та рак ендометрія (РЕ) з ожирінням і клініко-патологічними показниками. **Об'єкт і методи:** СПК 35 хворих на РМЗ I–II стадії захворювання (середній вік $57,9 \pm 4,1$ року), 34 хворих на РЕ I–II стадії захворювання (середній вік $58,8 \pm 4,5$ року) і 13 умовно здорових осіб (середній вік $44,9 \pm 4,3$ року), яких розглядали як групу контролю. При проведенні досліджень використано такі методи: антропометричний, клінічний, морфологічний, імуноферментний аналіз, статистичний. **Результати:** визначено, що у СПК хворих на РМЗ та РЕ спостерігається дисбаланс вмісту гормонів жирової тканини Ad і Lep порівняно із показниками умовно здорових осіб. У хворих на РМЗ з пухлинами базального підтипу співвідношення Ad/Lep було нижчим (0,05), ніж у хворих з пухлинами люмінального А підтипу (0,17). Показано, що при ожирінні (індекс маси тіла $\geq 31,0$ кг/м²) і артеріальній гіпертензії (артеріальний тиск $\geq 140/80$ мм рт. ст.) у СПК хворих на РМЗ і РЕ концентрація Lep була значно вищою (відповідно $44,5 \pm 5,9$ і $45,6 \pm 4,7$ нг/мл), ніж у хворих з нормальною масою тіла і без артеріальної гіпертензії (відповідно $9,7 \pm 3,5$ і $10,6 \pm 3,9$ нг/мл; $p < 0,05$). При цьому співвідношення Ad/Lep у хворих на РМЗ з ожирінням і гіпертензією було у 7,3 раза нижчим (0,15), ніж у хворих на РМЗ з нормальними масою тіла й артеріальним тиском (1,10). У групі хворих на РЕ ці зміни були більш виражені, показники співвідношення становили відповідно 0,04 та 0,4. **Висновки:** підвищення концентрації Lep у СПК обстежених хворих пов'язане з ожирінням і гіпертензією. Зниження співвідношення Ad/Lep у хворих на РМЗ асоціюється з базальним молекулярним підтипом і такими ознаками агресивності пухлинного процесу, як низький ступінь диференціювання, високий проліферативний потенціал, а у хворих на РЕ — низький ступінь диференціювання та глибока інвазія пухлини у міометрій. Компоненти метаболічного синдрому можуть детермінувати біологічні особливості гормонозалежних пухлин жіночої репродуктивної системи.

Метаболічний синдром (МС) — сукупність взаємопов'язаних симптомів, у тому числі ожиріння, інсулінорезистентності (ІР), артеріальної гіпертензії (АГ), високої концентрації тригліцеридів у крові і зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності [1].

Відомо, що параметри, які визначають МС, значною мірою є успадкованими, тобто визначаються конкретними алелями в складі індивідуальних генотипів. Таким чином, МС може розвинути в результаті сумісної дії екзогенних (висококалорійна дієта) і генетичних факторів, внаслідок наявності сімейних форм діабету 2-го типу і спадкової схильності до ожиріння. Внесок генетичної компоненти для загальної маси тіла та індексу маси тіла (ІМТ) дорівнює 68,0%, для сироваткової концентрації лептину — 55,0%, а коефіцієнт успадкованого МС у цілому становить 0,38 [2].

В останні роки збільшується кількість публікацій, які свідчать, що найсуттєвіший внесок у виникнення певних форм раку на фоні МС асоціюється з ожирінням. До таких новоутворень відносять колоректальний рак, рак стравоходу, молочної залози, ендометрія, передміхурової залози, нирки [3–6].

За даними низки дослідників, ожиріння асоціюється з несприятливим перебігом захворювання, що пояснюється пригніченням імунологічної реактивності, впливом на процеси ангиогенезу і метастазування, резистентністю до променевої та хіміотерапії. Однак метааналіз інших дослідників виявив парадоксальний факт, що для осіб віком старше 80 років високий ІМТ та ожиріння є захисним фактором при раку легень, особливо у курців [7].

На сьогодні жирової тканини вже не вважається тільки сховищем енергії, вона виконує важливі

ендокринні функції, які опосередковуються різноманітними гормонами жирових клітин — адипокінами. В останні десятиліття відкрито близько 50 адипокінів, найбільш вивченими з яких є лептин (Lp), адипонектин (Ad), резистин, фактор некрозу пухлин, грелін, інсуліноподібний фактор росту-1 та ін. [8]. Відомо, що адипокіни впливають на проліферацію і міграцію пухлинних клітин і на міграцію лейкоцитів. Найбільш відомими і важливими гормонами жирової тканини є Lp і Ad, дія яких спрямована на сигнальні шляхи, які модулюють у клітинах про- і антиканцерогенні ефекти [9].

У людини Lp, так званий гормон голоду, синтезується клітинами білої і бурої жирової тканини, скелетних м'язів, шлунка, плаценти. Рецептори Lp містяться в гіпоталамусі у центрах голоду, насичення і терморегуляції. При ожирінні виникає компенсаторна резистентність гіпоталамуса до дії Lp, що за допомогою механізму негативного оберненого зв'язку призводить до гіперлептинемії [9, 10]. Крім цього, Lp сприяє клітинній проліферації шляхом підсилення експресії ароматази (P450arom) і синтезу естрадіолу [11]. Тривале підвищення рівня лептину інгібує синтез мРНК інсуліну, що зумовлює розвиток IP.

Адипонектин через свої рецептори опосередковує декілька сигнальних шляхів. Це інгібування MAP-кіназного каскаду через активацію 5'AMP-кінази і здійснення антипроліферативного і проапоптотичного ефектів. Показано, що активність c-Jun NH2-термінальної кінази (JNK) і STAT-3 також є спадними ефектами Ad [9, 18].

Незважаючи на численні дослідження, присвячені проблемі MC і виникнення гормонозалежних пухлин, зв'язок як загального симптомокомплексу MC, так і окремих його компонентів, у тому числі й ожиріння, зі ступенем злоякісності пухлинного процесу залишається недостатньо вивченим.

Враховуючи зазначене, мета дослідження полягала у визначенні зв'язку між концентрацією Ad і Lp у сироватці периферичної крові (СПК) хворих на рак молочної залози (РМЗ) та рак ендометрія (РЕ) з ожирінням і клініко-патологічними показниками хворих.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

СПК 35 хворих на РМЗ I—II стадії захворювання (середній вік $57,9 \pm 4,1$ року; 30 зразків люмінального А і 5 зразків базального підтипів), 34 хворих на РЕ I—II стадії захворювання (середній вік $58,9 \pm 9,5$ року) і 13 умовно здорових осіб (середній вік $44,9 \pm 4,3$ року), яких розглядали як групу контролю. Пацієнтки перебували на лікуванні у науково-дослідному відділенні онкогінекології Національного інституту раку та Київському міському клінічному онкологічному центрі в період з 2013 по 2017 р. і дали інформовану згоду на використання їх біологічного матеріалу для проведення наукових досліджень. Методи дослідження: ан-

тропометричний (зріст, маса тіла, ІМТ), клінічний, морфологічний, імуноферментний аналіз, статистичний.

Кров для проведення імуноферментного аналізу отримували з ліктьової вени. Концентрацію Lp і Ad у СПК визначали з використанням набору реактивів Lepptin ELISA Kit (DBC, Канада) та Adiponectin ELISA E09 (Mediagnost, Німеччина). Концентрацію гормонів (нг/мл) визначали на автоматичному аналізаторі GBG ChemWell® з програмним забезпеченням. Отримані дані порівнювали із референтними для жінок відповідного віку і з показниками групи контролю. Концентрація Lp у СПК здорових жінок з нормальною масою тіла ($ІМТ < 25,0$ кг/м²) може коливатися у межах 0,5–13,8 нг/мл (середній показник $7,4 \pm 0,32$ нг/мл). Концентрація Ad у СПК здорових жінок із нормальною масою тіла має вікові відмінності та може коливатися у межах 2,0–23,1 нг/мл (середній показник $11,5 \pm 1,5$ нг/мл) у жінок віком 50–59 років і 11,2–24,1 нг/мл (середній показник $15,6 \pm 4,6$ нг/мл) — у жінок віком старше 60 років. ІМТ у хворих пацієнток (за даними про зріст і масу тіла) визначали за формулою Кетле:

$$ІМТ = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2.$$

Верифікацію морфологічного діагнозу в молочній залозі та ендометрії проводили на препаратах, забарвлених гематоксиліном і еозином, згідно з критеріями ВООЗ (2014 р.) [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При морфологічному дослідженні гістологічних препаратів встановлено, що пухлини молочної залози люмінального А підтипу мали будову часточкової (22 випадків) і протокової (8 випадків) карциноми. Новоутворення базального підтипу (5 випадків) були представлені лише протоковими формами раку. Більшість пухлин люмінального А та базального підтипу мали помірний ступінь диференціювання — відповідно 88,6 та 66,7%, а 11,4 та 33,3% відповідно — низькодиференційовані новоутворення. Серед досліджених пухлин ендометрія 8 були високо-, 15 — помірно- і 11 — низькодиференційованими новоутвореннями.

Визначено, що у СПК умовно здорових осіб індивідуальні показники концентрації Ad і Lp знаходилися у межах референтної норми (2,9–22,5 і 5,7–13,9 нг/мл відповідно), що у середньому становило $14,3 \pm 2,8$ та $12,9 \pm 2,3$ нг/мл відповідно. Співвідношення вмісту Ad до Lp у СПК умовно здорових осіб — 1,1.

На відміну від цього, у СПК хворих на РМЗ та РЕ спостерігається дисбаланс вмісту гормонів жирової тканини Ad і Lp внаслідок підвищення (вище значень референтної норми) концентрації Lp і зниження (у більшості випадків до мінімальних значень референтної норми) концентрації Ad. Так, у СПК хворих на РМЗ індивідуальні коливання вмісту Ad становили 1,1–12,2 нг/мл, що у середньому сягало $3,9 \pm 1,0$ нг/мл. Концентрація Lp знач-

но підвищувалася до $36,6 \pm 3,5$ нг/мл (індивідуальні коливання 6,3–68,2 нг/мл). У СПК хворих на РЕ індивідуальні коливання вмісту досліджених гормонів були ще більшими: Ad — від 0,1 до 16,7 нг/мл (середні значення $3,4 \pm 1,0$ нг/мл) і Lер — від 2,9 до 88,4 нг/мл (середні значення $26,8 \pm 3,5$ нг/мл).

Виявлено зв'язок між вмістом гормонів жирової тканини у СПК досліджених пацієнток та показником ІМТ (табл. 1).

Встановлено, що порівняно з показниками у хворих з нормальною масою тіла концентрація Ad знижувалася у хворих на РМЗ із зайвою масою тіла/ожирінням I ступеня або ожирінням II–III ступеня відповідно до $5,2 \pm 1,6$ та $6,1 \pm 2,0$ нг/мл; у хворих на РЕ — до $3,0 \pm 1,7$ та $1,8 \pm 0,7$ нг/мл. Вміст Lер змінювався у протилежному напрямку: у хворих на РМЗ та РЕ з нормальною масою тіла дорівнював відповідно $10,9 \pm 1,9$ та $7,0 \pm 1,9$ нг/мл; у хворих на РМЗ із зайвою масою тіла/ожирінням I ступеня та ожирінням II–III ступеня — відповідно $32,2 \pm 3,5$ та $52,0 \pm 4,2$ нг/мл; у хворих на РЕ з ожирінням II та III–IV ступеня — відповідно $29,7 \pm 2,5$ та $41,4 \pm 3,6$ нг/мл.

Співвідношення Ad/Lер у СПК хворих на РМЗ та РЕ з нормальною масою тіла становило відповідно 1,30 та 1,00, що майже не відрізнялося від аналогічного показника у контролі. На відміну від цього, в усіх групах у хворих із ожирінням співвідношення Ad/Lер знижувалося у декілька разів, особливо у пацієнток з РЕ і ожирінням III–IV ступеня.

При проведенні кореляційного аналізу визначено, що у хворих на РМЗ та РЕ без ожиріння між ІМТ та концентрацією Lер у СПК спостерігався сильний ($r = 0,81$, $p < 0,05$) та помірний ($r = 0,61$, $p < 0,05$) зв'язок, а у хворих з ожирінням цей показник знижувався до слабкого ($r = 0,33$ та $r = 0,42$ відповідно).

Разом з цим кореляційні зв'язки між Ad та ІМТ були відсутні (табл. 2).

Відсутні або слабкі кореляційні зв'язки між ІМТ та вмістом Ad і Lер у СПК хворих, напевно, свідчать про порушення балансу гормонів жирової тканини в організмі.

Враховуючи дані літератури, згідно з якими ще однією зі складових МС є АГ, ми провели зіставлення рівня гормонів жирової тканини у досліджених хворих із наявністю гіпертонічного захворювання. Виявилось, що гіпертонічна хвороба була у 7 (23,3%) хворих на РМЗ і у 18 (52,9%) хворих на РЕ.

Встановлено, що у групі хворих на РЕ з АГ концентрація Lер у СПК була у 1,4 раза вищою ($35,3 \pm 3,6$ нг/мл), ніж у групі хворих з нормальним артеріальним тиском (АТ) ($25,0 \pm 3,3$ нг/мл) при майже однаковому рівні Ad (відповідно $2,4 \pm 1,1$ і $2,7 \pm 1,3$ нг/мл). При цьому середні значення ІМТ у хворих без АГ становили $32,2 \pm 3,7$ кг/м², що відповідає ожирінню II ступеня, а у хворих з АГ ІМТ сягав $36,5 \pm 3,6$ кг/м² (ожиріння III ступеня) (рисунок).

Про наявність гіперлептинемії у хворих на РЕ з гіпертензією свідчить значно нижче (в 1,4 раза) значення співвідношення Ad/Lер у СПК (0,07) порівняно з таким показником у хворих на РЕ з нормальним АТ (0,1).

Для виявлення зв'язку між вмістом гормонів жирової тканини у СПК хворих на РМЗ та РЕ та наявністю двох ознак МС — ожиріння і гіпертензії — нами проведено порівняльне дослідження, в якому концентрація Ad і Lер у СПК хворих була зіставлена з ІМТ і АТ у межах норми і з надмірною масою тіла та гіпертензією (табл. 3).

З'ясувалося, що концентрація Lер у СПК хворих на РМЗ і РЕ з ожирінням і АГ значно перевищує цей показник порівняно з референтною нормою, а також у 4,6 і 4,3 раза відповідно порівняно зі значен-

Таблиця 1

Рівень гормонів жирової тканини у СПК хворих на РМЗ та РЕ залежно від ІМТ

Показник (M ± m)	Групи хворих					
	РМЗ (n = 35)			РЕ (n = 34)		
	Маса тіла у межах норми	Зайва маса тіла та ожиріння I ступеня	ожиріння II–III ступеня	маса тіла у межах норми	ожиріння II ступеня	ожиріння III–IV ступеня
ІМТ, кг/м ²	23,4 ± 2,7	27,2 ± 2,6	35,1 ± 2,8	22,6 ± 2,3	33,5 ± 3,6	40,9 ± 3,8
Ad, нг/мл	14,3 ± 2,2	5,2 ± 1,6	6,1 ± 2,0	6,8 ± 1,7	3,0 ± 0,7	1,8 ± 0,7*
Lер, нг/мл	10,9 ± 1,9	32,2 ± 3,5**,*	52,0 ± 4,2**,*	7,0 ± 1,9	29,7 ± 2,5**	41,4 ± 3,6**,*
Ad/Lер	1,30	0,20	0,10	1,00	0,10	0,04

*Значення, нижчі за референтні для жінок відповідного віку з масою тіла у межах норми; **значення, вищі за референтні для жінок з масою тіла у межах норми; *p < 0,05, **p < 0,01 порівняно з показниками відповідних груп хворих з масою тіла у межах норми.

Таблиця 2

Визначення кореляційних зв'язків між рівнем гормонів жирової тканини у СПК та ІМТ хворих на РМЗ та РЕ

Групи порівняння	Групи обстежених хворих					
	РМЗ (n=35)			РЕ (n=34)		
	Маса тіла у межах норми	Зайва маса тіла та ожиріння I ступеня	Ожиріння II–III ступеня	Маса тіла у межах норми	Ожиріння II ступеня	Ожиріння III–IV ступеня
ІМТ, кг/м ²	23,2 ± 2,7	27,2 ± 2,6	35,1 ± 2,8	22,6 ± 2,3	33,5 ± 3,6	40,9 ± 3,8
Lер/ІМТ	0,81	0,90	0,33	0,61	0,53	0,42
Ad/ІМТ	0,27	0,20	-0,10	0,16	0,25	0,00

Вміст Lp і Ad (нг/мл) у СПК хворих на РМЗ та РЕ залежно від ІМТ і АТ

Групи	ІМТ, кг/м ²	АТ	Вік, років	Lep	Ad	Ad/Lep
Контроль (n = 13)	26,1 ± 1,4	< 130/70	44,9 ± 2,6	12,9 ± 2,7	14,3 ± 2,9	1,10
РМЗ (n = 7)	< 26,0	< 130/70	53,6 ± 6,0	9,7 ± 3,5	10,5 ± 3,7	1,10
	≥ 31,0	≥ 140/80	65,4 ± 5,7	44,5 ± 5,9 ^{**} , *	6,7 ± 3,0	0,15
РЕ (n = 6)	< 26,0	< 130/70	51,2 ± 6,4	10,6 ± 3,9	1,2 ± 0,4 [#]	0,40
	≥ 31,0	≥ 140/80	56,2 ± 4,7	45,6 ± 4,7 ^{**} , *	1,7 ± 0,9 [#]	0,04

*Значення, нижчі за референтні для жінок відповідного віку і з масою тіла у межах норми; **значення, вищі за референтні для жінок з масою тіла у межах норми; *p < 0,05 – порівняно з показниками відповідних груп хворих з ІМТ і АТ у межах норми.

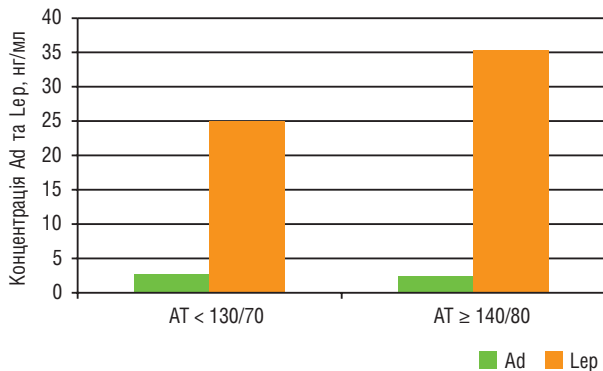


Рисунок. Концентрація Ad та Lep у СПК хворих на РЕ з низьким або високим АТ

нями у пацієнок без ожиріння і з нормальним АТ. На відміну від цього, вміст Ad у СПК хворих на РМЗ (незалежно від маси тіла та наявності АГ) перебуває у межах норми, а у хворих на РЕ — нижче значень референтної норми. При цьому співвідношення Ad/Lep у СПК хворих на РМЗ та РЕ з ожирінням і АГ значно (відповідно у 7,3 та 10,0 раза) нижче, ніж у хворих без ожиріння і АГ.

При проведенні порівняльного дослідження концентрації гормонів жирової тканини у СПК хворих на РМЗ та РЕ з молекулярною та морфологічною характеристикою пухлин встановлено, що концентрація Ad знижувалася, а Lep — підвищувалася у хворих на РМЗ із пухлинами базального молекулярного підтипу, з високопроліферативними і G3-пухлинами порівняно з аналогічними показниками хворих з пухлинами люмінального А підтипу, низькопроліферативними і G2-пухлинами (табл. 4).

У СПК хворих на РЕ вміст Ad знижувався залежно від ступеня диференціювання новоутворень — у напрямку від G1- до G3-пухлин, ставивши відповідно 6,6 ± 2,1; 1,9 ± 0,3 і 1,6 ± 0,3 нг/мл при майже однаково високій концентрації Lep (відповідно 27,0 ± 2,8; 27,7 ± 2,0 і 25,8 ± 1,7 нг/мл). Аналогічна картина відмічалася і при визначенні концентрації гормонів жирової тканини у СПК хворих на РЕ залежно від глибини інвазії пухлини у міометрії. У хворих з глибокою інвазією показники вмісту Ad мали тенденцію до зниження (2,1 ± 0,8 нг/мл), а Lep — до підвищення (27,4 ± 3,7 нг/мл) порівняно з такими показниками у хворих з інвазією пухлини у міометрії < ½ (відповідно 3,3 ± 1,3 та 25,4 ± 3,1 нг/мл).

Таблиця 4

Концентрація гормонів жирової тканини (нг/мл) у СПК хворих на РМЗ та РЕ з різною молекулярною та морфологічною характеристикою пухлин

Досліджені параметри	Ad (норма min–max: 2,0–24,1)	Lep (норма min–max: 0,5–13,8)	Ad/Lep
Контроль	14,3 ± 2,8	12,9 ± 2,3	1,10
РМЗ			
Молекулярний підтип			
люмінальний А	5,8 ± 1,1	33,9 ± 3,3	0,17
базальний	2,1 ± 0,8	39,3 ± 3,8	0,05
Ступінь диференціювання пухлини			
G2	7,6 ± 1,6	30,5 ± 2,9	0,30
G3	4,9 ± 3,4	58,6 ± 9,0	0,08
Ki-67			
< Me	5,7 ± 1,7	27,8 ± 2,3	0,30
> Me	4,8 ± 1,2	29,6 ± 2,6	0,16
РЕ			
Ступінь диференціювання пухлини			
G1	6,6 ± 2,1	27,0 ± 2,8	0,24
G2	1,9 ± 0,3	27,7 ± 2,0	0,07
G3	1,6 ± 0,3	25,8 ± 1,7	0,06
Глибина інвазії пухлини в міометрії			
< ½	3,3 ± 1,3	25,4 ± 3,1	0,13
> ½	2,1 ± 0,8	27,4 ± 3,7	0,08

Зіставлення рівня співвідношення Ad/Lep у СПК хворих із молекулярним фенотипом та морфологічними параметрами новоутворень показало, що у хворих на РМЗ із пухлинами базального підтипу цей показник був у 3,4 раза нижчим, ніж у хворих з пухлинами люмінального А підтипу; у G3-пухлинах — у 3,7 раза нижче, ніж у G2-пухлинах.

У хворих на РЕ співвідношення Ad/Lep знижувалося у напрямку від G1-, G2- до G3-пухлин (відповідно від 0,24; 0,07 до 0,06) і при глибокій інвазії порівняно з показником у хворих на РЕ з інвазією пухлини у міометрії < ½.

Підсумовуючи, необхідно зазначити, що, за даними Національного канцер-реєстру, серед гормонозалежних пухлин в Україні найпоширенішими серед жінок залишаються РМЗ і РЕ, що є не тільки медичною, але й соціальною проблемою, оскільки велика частина таких хворих є працездатного віку [13]. На думку низки авторів, приріст захворюваності на ці форми раку пов'язаний зі збільшенням в популяції генетичного навантаження і погіршенням екологічної ситуації [14, 15]. В останні роки підвищення захворюваності на РМЗ і РЕ значною мірою пов'язують з ожирінням

і діабетом 2-го типу [4–6]. Показано, що при кожному підвищенні ІМТ на 5 кг/м² ризик виникнення РЕ зростає до 60%. Жінки з ІМТ \geq 30 кг/м² мають 3-кратний загальний ризик захворювання на РЕ порівняно з жінками без ожиріння (ІМТ < 25,0); підвищення до 8-кратного ризику виникнення РЕ відмічають при ІМТ \geq 40,0 [16]. Причому деякі автори повідомляють про «тканиноспецифічність» такого зв'язку. Зокрема, якщо ожиріння є фактором, який підвищує ймовірність виникнення як РМЗ, так і РЕ, то наявність цукрового діабету 2-го типу підвищує ризик РЕ і меншою мірою впливає на розвиток РМЗ [17].

Можна припустити, що зростання злякисності новоутворень молочної залози та ендометрія зумовлено саме підвищенням у СПК хворих концентрації Lер і зниженням рівня Ad. Останній відіграє детермінуючу роль у забезпеченні енергетичного та метаболічного гомеостазу в організмі людини за рахунок унікального поєднання притаманних йому плейотропних ефектів (антиатерогенних, антизапальних, інсуліносенсibiliзуючих та антионкогенних) [18]. Ad може чинити протипухлинну дію за рахунок зниження проліферації й неоангіогенезу пухлини та індукції апоптозу, позитивно регулюючи активність білків-супресорів p53 і p21^{WAF1/CIP1} [9].

На відміну від цього, функціонування Lер в організмі напряму залежить від його кількості. У нормі Lер, взаємодіючи зі своїм рецептором (LерR/Ob-R) у гіпоталамусі, активує обмін речовин, тонує симпатичної нервової системи, функцію щитоподібної залози, синтез статевих гормонів і гормонів росту, посилює імунну відповідь, активуючи LерR на Т-клітинах, підвищує чутливість до інсуліну і інгібує відчуття голоду [19]. Проте при ожирінні виникає компенсаторна резистентність гіпоталамусу до дії Lер, що за механізмом оберненого зв'язку призводить до гіперлептинемії, яка зумовлює розвиток інсулінорезистентності і АГ. Відомо, що цей багатofункціональний гормон з активністю цитокінів регулює найважливіші сигнальні шляхи і може індукувати клітинну проліферацію, інвазію, ангіогенез і пухлинний ріст. Lер бере участь в індукції хронічних запальних процесів, аутоімунних патологій, діабету 2-го типу і раку. Тому підвищений рівень Lер в крові розглядається як фактор ризику виникнення злякисних новоутворень різного генезу, у тому числі РМЗ і РЕ [10].

Слід зазначити, що, крім Lер, жирова тканина є джерелом естрогенів, які синтезуються з андростендіону через конверсію ароматази. Показано існування позитивного зв'язку між рівнем Lер в СПК і підвищеними значеннями естрогенового рецептора (ER α) у пацієнтів із РМЗ, оскільки Lер здатний транскрипційно активувати ER α через MAPK-шлях, навіть за відсутності його природного ліганду, відтворюючи класичні ER α і прогестеронові рецептори (PR). При цьому визначено, що у злякисних

клітинних лініях і клітинах РМЗ може відбуватися коекспресія ER α і LерR [20].

У наших попередніх дослідженнях встановлено, що у хворих на РЕ з ожирінням III–IV ступеня відмічалось як підвищення рівня естрадіолу у СПК [21], так і збільшення кількості ER α і PR (неопубліковані дані), порівняно з цими показниками у хворих, які мали нормальну масу тіла. Водночас у лімфоцитах периферичної крові і пухлинних клітинах хворих на РЕ з ожирінням (ІМТ > 34,1 кг/м²) було визначено значно вищий рівень пошкодженої ДНК, ніж у пацієнток без ожиріння [22]. Показано, що лімфоцити хворих на РЕ з ожирінням характеризуються підвищеною чутливістю до генотоксичної дії 4-гідроксіестрадіолу (4ОНЕ2) і зниженою ефективністю репарації 4ОНЕ2-індукованих пошкоджень [23]. Тобто однією з причин високого рівня естрадіолу у периферичній крові хворих з надмірною масою тіла є його позагональний синтез у пухлині і навколишній тканині (у тому числі жировій). Саме Lер сприяє синтезу естрадіолу в жировій тканині і його перетворенню у ДНК-пошкоджувальні деривати [17, 20].

На особливу увагу заслуговує саме співвідношення вмісту досліджених гормонів, оскільки встановлено обернений зв'язок між показником співвідношення Ad/Lер у СПК і ступенем злякисності новоутворень молочної залози та ендометрія. Найнижчі показники співвідношення Ad/Lер виявлено у РМЗ базального підтипу, у низькодиференційованих пухлинах молочної залози та ендометрія, а також пухлинах ендометрія, що глибоко інвазували міометрій.

Отримані нами результати узгоджуються з низькою публікацій, в яких показано, що підвищення концентрації Lер при ожирінні відіграє важливу роль у модуляції молекулярного фенотипу злякисних новоутворень різного генезу [10, 11]. Тому виявлені особливості вмісту Lер і Ad у СПК хворих на РМЗ і РЕ можуть виявитися корисними при вирішенні питання про вибір найбільш адекватного варіанта терапії для хворих цієї категорії [19]. У багатьох випадках для більш повного розуміння природи злякисного процесу необхідно враховувати дію залучених у нього модифікуючих факторів.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що ожиріння і АГ у хворих на РМЗ і РЕ супроводжуються значним підвищенням концентрації Lер і зниженням концентрації Ad у СПК.

2. Визначено, що зниження співвідношення Ad і Lер у СПК хворих на РМЗ асоціюється з базальним молекулярним підтипом і такими ознаками агресивності пухлинного процесу, як низький ступінь диференціювання, високий проліферативний потенціал; а у хворих на РЕ — низький ступінь диференціювання та глибока інвазія пухлини у міометрій.

3. Проведене дослідження показало, що МС може детермінувати біологічні особливості гормонозалежних пухлин жіночої репродуктивної системи.

Робота виконана у рамках наукової програми 01170U2034 «Молекулярно-біологічні фактори гетерогенності злоякісних клітин та варіабельність клінічного перебігу гормонозалежних пухлин» за підтримки відділення біохімії, фізіології і молекулярної біології Національної академії наук України.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Kim JY, van de Wall E, Laplante M, *et al.* Obesity-associated improvements in metabolic profile through expansion of adipose tissue. *J Clin Invest* 2007; **117**: 2621–37.
4. Baranova AB. Genetics of adipokines: secretory imbalance of adipose tissue as the basis of the metabolic syndrome. *Genetics* 2008; **44** (10): 1338–55 (in Russian).
7. Laktionov KP, Nikolaenko LO, Berishvili AI. Metabolic syndrome and cancer of the reproductive organs (review). *Gynecology* 2014; (2): 56–8 (in Russian).
9. Kazan M, Karalti I. The association between obesity and cancer. *Endocrinol Metab Syndr* 2015; **4** (4): DOI: 10.4172/2161–1017.1000196.
10. Hosono S, Matsuo K, Hirose K, *et al.* Weight gain during adulthood and body weight at age 20 are associated with the risk of endometrial cancer in Japanese women. *J Epidemiol* 2011; **21** (6): 466–73.
12. Ferrini K, Ghelfi F, Mannucci R, TittceL. Lifestyle, nutrition and breast cancer: facts and presumptions for consideration. *Ecan-termedicalsence* 2015; **23** (9): 557. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.557>.
14. Jang Y, Dong J, Sun K, *et al.* Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Cancer* 2013; **132**: 1162–9.
15. Bykov AT, Shaposhnikov AV, Malyarenko TN. Obesity as a risk factor for cancer. *Medical case* 2017; **6** (58): 4–10 (in Russian).
18. Lang K, Ratke J. Leptin and adiponectin: new players in the field of tumor cell and leukocyte migration. *BMC* 2009. <https://doi.org/10.1186/1478–811X-7–27>.
21. Lushnikova AA, Balbutsky AV, Ponkratova DA, Kazubskaya TP. The features of leptin and its receptor expression in metastatic cutaneous melanoma. *Advances Mol Oncol* 2015; **2**: 63–7 (in Russian).
25. Liu L, Wang L, Zheng J, Tang G. Leptin promotes human endometrial carcinoma cell proliferation by enhancing aromatase (P450arom) expression and estradiol formation. *E J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013; **170** (1): 198–201.
29. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH. WHO classification of tumours of the female reproductive organs (IARC WHO Classification of tumours). 4th Ed: IARC 2014. 307 p.
31. Cancer in Ukraine 2016–2017. Morbidity, Mortality, Indicators of the Oncology Service Activity. *Bull Natl Cancer Register Ukr*. Kyiv, 2018; 19: 136 p. (in Ukrainian).
32. Weiderpass E, Labrèche F. Malignant tumors of the female reproductive system. *Saf Health Work* 2012; **3** (3): 166–80.
33. Olden K, White SL. Health-related disparities: influence of environmental factors. *Med Clin North Am* 2005; **89** (4): 721–38.
34. Painter JN, O'Mara TA, Marquart L, *et al.* Genetic risk score Mendelian randomization shows obesity measured as body mass index, but not waist: hip ratio, is causal for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; **25** (11): 1503–10.
37. Berstein LM, Tsyrlina EV, Vasiliev DA, Malek AV. Oncoendocrinology: interim results and new challenges. *Problems Oncol* 2016; **62** (2): 227–33 (in Russian).
39. VanSaun MN. Molecular pathways: adiponectin and leptin signaling in cancer. *Clin Cancer Res* 2013; **19** (8): 1926–32.
45. Candelaria PV, Rampoldi A, Harbuzariu A, Gonzalez-Perez RR. Leptin signaling and cancer chemoresistance: Perspectives. *World J Clin Oncol* 2017; **8** (2): 106–19.

49. Anido S, Barone I, Giordano C, *et al.* The multifaceted mechanism of leptin signaling within tumor microenvironment in driving breast cancer growth and progression. *Front Oncol* 2014; **4**: 340. doi:10.3389/fonc.2014.00340.

52. Nesina IP, Iurchenko NP, Brieieva OV, *et al.* Serum steroid hormone levels in endometrial cancer patients with different menstrual function and indicators of genomic instability. *Oncology* 2016; **18** (3): 210–5 (in Ukrainian).

56. Buchynska LG, Brieieva OV, Iurchenko NP, *et al.* DNA damage in tumor cells and peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients assessed by the comet assay. *Exp Oncol* 2017; **39** (4): 299–303.

57. Buchynska LG, Brieieva OV. Sensitivity to 4-hydroxyestradiol and DNA repair efficiency in peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients. *Exp Oncol* 2018; **40** (1): 68–72.

CONTENTS OF ADIPONECTIN AND LEPTIN IN PERIPHERAL BLOOD SERUM OF BREAST AND ENDOMETRIAL CANCER PATIENTS WITH OBESITY

I.P. Nesina¹, T.V. Zadovnyy¹, S.V. Nespyradko², O.M. Klyusov³, L.G. Buchynska¹

¹R.E. Kavetsky Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology, NAS of Ukraine

²National Cancer Institute

³Kyiv City Clinical Cancer Hospital, Kyiv, Ukraine

Summary. Objective: to determine the relationship between adiponectin (Ad) and leptin (Lep) in peripheral blood serum (PBS) of breast (BC) and endometrial cancer (EC) patients with the presence of obesity and clinically pathological parameters. **Materials and methods:** PBS of 35 BC patients of the I–II stage of the disease (average age — 57.9 ± 4.1 years), 34 EC patients I–II stage of the disease (average age — 58.8 ± 4.5 years) and 13 conditionally healthy persons (mean age 44.9 ± 4.3 years) that were used as a control. **Methods:** anthropometrical, clinical, morphological, enzyme-linked immunoassay (ELISA), statistical. **Results:** found that in PBS of BC and EC patients there are an imbalance in the content of adipose tissue hormones Ad and Lep in comparison with the rates of conditionally healthy persons. In BC patients with basal subtype tumors, the ratio of Ad/Lep in the PBS was lower (0.05) than in patients with tumors of the lumen A subtype (0.17). It was shown that for obese (body mass index $\geq 31.0 \text{ kg/m}^2$) and hypertension (blood pressure $\geq 140/80$) in PBS with BC and EC patients the Lep concentration was significantly higher (44.5 ± 5.9 and 45.6 ± 4.7) than in patients with normal weight and without hypertension (respectively 9.7 ± 3.5 and 10.6 ± 3.9 , $p < 0.05$). At the same time, the ratio of Ad/Lep in the PBS of BC patients with obesity and hypertension was 7.3 times lower (0.15) than in patients with BC patients with normal weight and arterial pressure (1.1). In the group of EC patients with these changes were more pronounced, amounting respectively to 0.04 and 0.4. **Conclusions:** an increase of Lep concentration in the PBS of the examined patients was connected with obesity and hypertension. The reduction of the Ad to Lep ratio in PBS of BC patients are associated with a basal molecular subtype and such signs of aggressiveness of the tumor process as a low degree of differentiation, a high proliferative potential, and in EC patients, a low degree of differentiation and a profound invasion of the tumor in myometrium. Components of metabolic syndrome