

А.П. Бурлака¹
 А.В. Вовк¹
 І.М. Мотузюк²
 О.І. Сидорчук²
 С.М. Лукін¹
 С.В. Вірко³

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

²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

³Інститут фізики напівпровідників ім. В.Є. Лашкарьова НАН України, Київ, Україна

Ключові слова: рак молочної залози, мамарна жирова тканина, редокс-стан, адипонектин, супероксидні радикали, оксид азоту, цитохром P450.

ПОКАЗНИКИ РЕДОКС-СТАНУ МАМАРНОЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ — ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР ПУХЛИННОГО МІКРООТОЧЕННЯ У ХВОРИХ НА РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Мамарна жирова тканина (МЖТ) — це неоднорідна популяція клітин, яка представлена адипоцитами та їх попередниками, ендотеліальними клітинами, макрофагами, перицитами. Через різноманітність функцій продукованих її клітинами супероксидних радикалів (СР), оксиду азоту (NO), стероїдних гормонів МЖТ може впливати на розвиток та прогресування раку молочної залози (РМЗ). **Мета:** дослідження рівнів показників редокс-стану МЖТ хворих на тричі негативний (ТН) РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу. **Об'єкт і методи:** досліджено зразки прилеглої до пухлини (1 см) МЖТ 39 хворих на ТН РМЗ II–III стадії з нормоглікемією ($n = 23$) та з цукровим діабетом 2-го типу ($n = 16$). За показником відношення об'єму МЖТ до загального об'єму молочної залози ($7 \div 56\%$, медіана 21%) хворих було розподілено на 2 групи: об'єм МЖТ $< 21\%$ і $> 21\%$. Визначення активності цитохрому P450, вмісту NO і швидкості генерування СР в МЖТ проводили методом електронного парамагнітного резонансу. Рівень окисних пошкоджень ДНК (8-oxodGu) в МЖТ визначали спектрофотометрично. Рівень експресії адипонектину — методом імуногістохімії. **Результати:** у хворих на ТН РМЗ (нормоглікемія) з об'ємом МЖТ $> 21\%$ відмічали зростання швидкості генерування СР, рівня окисних пошкоджень ДНК та сумарної активності цитохрому P450 при зниженні рівня експресії адипонектину (в 1,7 раза) та NO порівняно з хворими, у яких об'єм МЖТ становив $< 21\%$. У хворих на РМЗ з порушенням вуглеводного обміну (цукровий діабет 2-го типу) при об'ємі МЖТ $> 21\%$ відмічали зростання швидкості генерування СР, рівня окисних пошкоджень ДНК, активацію системи детоксикації (цитохром P450), зниження рівнів експресії адипонектину та NO порівняно з пацієнтками з об'ємом МЖТ $< 21\%$. **Висновки:** виявлено порушення співвідношення гормональних та генотоксичних показників у МЖТ, які визначаються як локальними (розміщення ЖТ відносно пухлини), так і системними факторами (порушення вуглеводного обміну).

Мамарна жирова тканина (МЖТ) — це неоднорідна популяція клітин, яка представлена адипоцитами, ендотеліальними клітинами, макрофагами, перицитами і попередниками адипоцитів [1]. МЖТ розглядають не тільки як енергетичне депо і «матеріальний субстрат» при ожирінні, але і як самостійний орган, в якому за певних умов виникають та накопичуються вільнорадикальні продукти окисної природи, що створює умови для окисного пошкодження макромолекул. Така «активна» функція жирової тканини (ЖТ) може впливати на перебіг патологічного процесу в онкологічних хворих, зокрема у хворих на рак молочної залози (РМЗ) [2, 3]. Рівні супероксидних радикалів (СР), оксиду азоту (NO), активність цитохрому P450 — фактори, які відіграють важливу роль в формуванні пухлинного мікрооточення. Зокрема, цитохром P450 — фермент, що потенціює метаболізм

хімічних канцерогенів, каталізує утворення канцерогенних та генотоксичних дериватів естрогенів (4-гідроксіестрадіолу, 4-гідроксіестролу), хінонів та убісеміхінонів, які також можуть пошкоджувати ДНК і брати участь у забезпеченні важливих для росту пухлини стромально-епітеліальних зв'язків [4, 5]. Але на сьогодні отримано ще недостатньо даних щодо властивостей МЖТ, яка є важливим компонентом молочної залози (МЗ), у пацієток з РМЗ.

Мета: дослідження рівнів показників редокс-стану в МЖТ хворих на тричі негативний (ТН) РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні використано зразки пухлинної тканини та прилеглої до пухлини МЖТ (1 см), отримані під час операції у 39 хворих на ТН РМЗ II–III ста-

дії з нормоглікемією ($n = 23$) та з цукровим діабетом 2-го типу ($n = 16$). Усі пацієнтки проходили лікування на базі Національного інституту раку в 2016–2018 рр. та дали інформовану згоду на включення у дослідження і використання їх біологічних матеріалів у дослідницьких цілях.

Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою [6]:

$$I = m/h^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}, \text{ де:}$$

m — маса тіла в кілограмах;

h — зріст у метрах.

Інтерпретацію показників ІМТ хворих на РМЗ щодо наявності ожиріння проводили відповідно до стандартних рекомендацій ВООЗ (таблиця).

Таблиця

Інтерпретація показників ІМТ
(відповідно до рекомендацій ВООЗ)

ІМТ, кг/м ²	Співвідношення маси тіла та зросту людини
≤ 16,0	Дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–25,0	Нормальна маса тіла
25,0–30,0	Зайва маса тіла (передожиріння)
30,0–35,0	Ожиріння I ступеня
35,0–40,0	Ожиріння II ступеня
≥ 40,0	Ожиріння III ступеня (морбідне)

Усі пацієнтки мали зайву масу тіла (передожиріння), ІМТ становив 25,0–30,0 кг/м². Об'єм ЖТ у МЗ визначали методом комп'ютерної та магнітно-резонансної томографії. Частка ЖТ від загального об'єму МЗ коливалася від 7 до 56%, медіана показника становила 21%. Стосовно медіани хворих було розподілено на 2 групи: об'єм МЖТ < 21% і > 21%.

Зразки пухлинної тканини та прилеглої до неї (1 см) МЖТ масою 2 г відбирали під час операції. Для визначення сумарної активності форм цитохрому P450 із ЖТ (0,5 г) готували зразки за допомогою спеціальної прес-форми за умов низькотемпературної стабілізації. Спектри електронного парамагнітного резонансу (ЕПР) реєстрували при температурі рідкого азоту (–196 °С) у парамагнітно чистому кварцовому д'юарі на комп'ютеризованому спектрометрі PE-1307 з резонатором H₀₁₁. Потужність надвисокочастотного джерела становила 40 мВт, частота модуляції 100 кГц, амплітуда 10 Гаус, постійна часу приймача $\tau = 0,3$ с. В якості стандарту інтенсивності використовували спеціально орієнтований зразок монокристалу Al₂O₃ із визначеною концентрацією іонів Cr³⁺. Методом подвійного інтегрування оцінювали концентрацію молекул, зіставляючи інтенсивність сигналів у спектрах ЕПР з інтенсивністю стандарту. Помилка методу інтегрування спектрів та розкид відтворення спектрів одного зразка становила не більше 3%. Рівень інтенсивності сигналу ЕПР при $g = 2,25$ відповідав рівню активності цитохрому P450 у відносних одиницях (СУР 1A2) [7]. Рівень швидкості генерування СР досліджували методом ЕПР з використанням спінового уловлювача TEMPONE-H (2,2,6,6,-tetramethyl-4-oxypiperidine) за кімнатної температури, рівень NO визначали методом ЕПР у низькотемпературному режимі стабіліза-

ції зразків (–196 °С) з використанням діетилдитіокарбамату (ДЕТК) (Sigma, USA) [8]. Рівень 8-гідроксидезоксигуанозину (8-oxodGu) в МЖТ досліджували спектрофотометричним методом [9].

Адипонектинпозитивні клітини (АПН⁺) виявляли за допомогою імуногістохімічного методу на парафінових зрізах МЖТ з використанням специфічних поліклональних антитіл кроля (Invitrogen™ Adiponectin Antibody, ThermoScientific, США) у розведенні 1:500. Зрізи депарафінували ксилолом (20 хв) та спиртом (20 хв), витримували в цитратному буфері (pH = 6,0) протягом 15 хв, після чого 5–7 хв охолоджували. Кожен зріз обробляли пероксидом водню, витримували 3 хв, відмивали дистильованою водою та тричі занурювали скельця у фосфатний буфер (PBS, 2–3 хв). На зрізи наносили 1% розчин сироваткового альбуміну бика (BSA), через 20 хв проводили інкубацію препаратів з відповідними поліклональними антитілами в оптимальному розведенні (1:500) протягом 1 год та тричі відмивали у фосфатному буфері. Вміст адипонектину визначали за допомогою тест-системи PolyVue HRP/DAB Detection System (Diagnostic BioSystems, Каліфорнія, США). Для візуалізації активності пероксидази використовували діамінобензидин тетрагідрохлорид (DAB) (DakoCytomation, Данія) та забарвлювали зрізи гематоксиліном Майєра. За допомогою світлового мікроскопа обчислювали кількість АПН⁺-клітин (на 1000 клітин на кожному зрізі при збільшенні × 400) і виражали їх кількість у відсотках.

Статистичний аналіз проводили із застосуванням прикладних ліцензійних програм GraphPadPrism 6 та Origin 7. Дані представлено у вигляді середніх значень зі стандартним відхиленням ($M \pm SE$). Різницю між показниками вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

ЖТ хворих онкологічного профілю з надмірною масою тіла зазнає значних морфологічних та метаболічних змін, зокрема, адипоцити набувають фібробластоподібного фенотипу, в них зростає кількість мітохондрій [3]. Рівень експресії адипонектину в групах хворих на ТН РМЗ, у яких об'єм МЖТ в МЗ не перевищував 21%, становив $11,7 \pm 2,5\%$ (пацієнтки з нормоглікемією), токсичність гіперглікемії виражалася зниженням рівня адипонектину до значень $5,8 \pm 2,3\%$ (рис. 1). У групі хворих з об'ємом МЖТ > 21% рівень експресії адипонектину знижувався і сягав $6,8 \pm 1,4\%$ (пацієнтки з нормоглікемією) та $2,45 \pm 0,9\%$ (пацієнтки з цукровим діабетом 2-го типу).

Крім зазначених вище змін, у хворих на ТН РМЗ з об'ємом МЖТ < 21% рівень швидкості генерування СР становив $0,75 \pm 0,07$ нМ/г тканини·хв, при об'ємі МЖТ > 21% цей показник зростав до значень $1,03 \pm 0,15$ нМ/г тканини·хв (рис. 2). У хворих з порушенням вуглеводного обміну відмічали незначне підвищення рівня швидкості генерування СР: показники становили $0,77 \pm 0,06$ та $1,13 \pm 0,16$ нМ/г тканини·хв (об'єм МЖТ < 21% та > 21% відповідно). У цьому аспекті є дані, що нерегульований надлишок глюкози та її

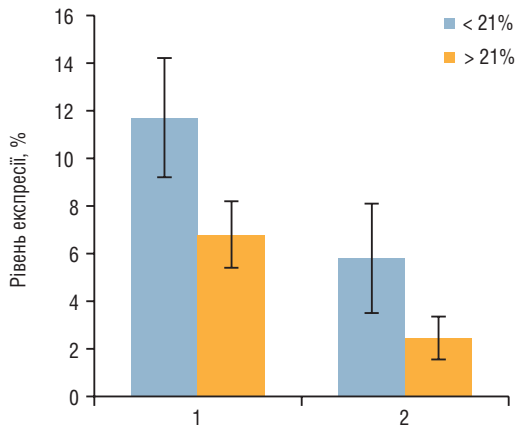


Рис. 1. Рівні експресії адипонектину в прилеглий до пухлини МЖТ залежно від її об'єму в МЗ: 1 — хворі на РМЗ з нормоглікемією; 2 — хворі на РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу

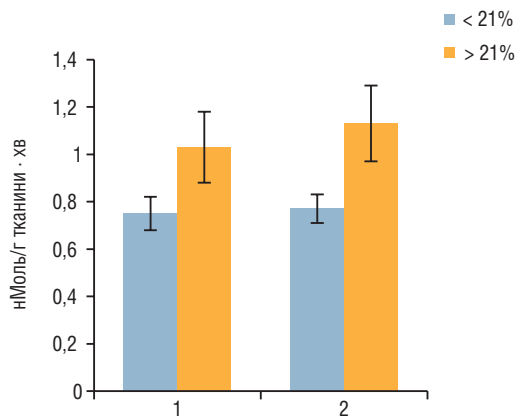


Рис. 2. Рівні швидкості генерування СР у прилеглий до пухлини МЖТ залежно від її об'єму в МЗ: 1 — хворі на РМЗ з нормоглікемією; 2 — хворі на РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу

метаболітів в організмі пошкоджує комплекс І мітохондрій у клітинах органів, що призводить до зростання рівнів СР в них, посилюючи окисні пошкодження [10].

Як видно з рис. 3, у хворих з нормоглікемією при об'ємі МЖТ < 21% вміст NO визначається на рівні $0,63 \pm 0,08$ нМ/г тканини, а при об'ємі > 21% — $0,45 \pm 0,06$ нМ/г тканини. У хворих на РМЗ з гіперглікемією рівні NO становили $0,59 \pm 0,13$ та $0,44 \pm 0,10$ нМ/г тканини відповідно.

Зростання швидкості генерування СР в ЖТ та порушення біодоступності NO можуть бути пояснені даними про те, що редуктивний стрес в ЖТ, імовірно, викликаний нерегульованою «прокачкою» NADH через комплекс І електронтранспортного ланцюга мітохондрій. Ці зміни спричинюють виток електронів та зростання рівнів СР і радикальних форм кисню (РФК), які можуть пошкоджувати NO-синтази, що є загальним шляхом складної дисрегуляції клітинного метаболізму та гомеостазу клітин ЖТ [11]. Також потрібно враховувати, що в організмі існують складні зв'язки між NO, РФК та білками-регуляторами їх рівнів у клітинах, що також може порушувати біодоступність NO.

У прилеглий до пухлини МЖТ об'ємом > 21% активність цитохрому P450 CYP 1A2 зростала май-

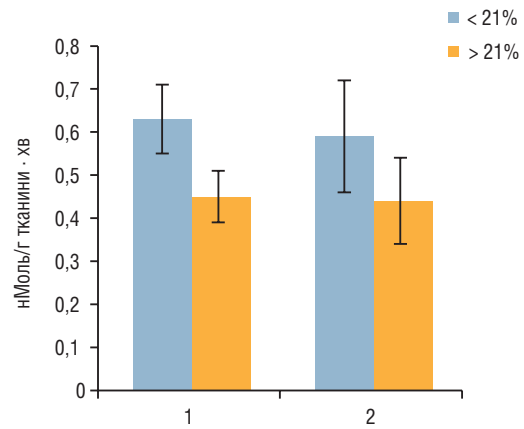


Рис. 3. Вміст NO в прилеглий до пухлини МЖТ залежно від її об'єму в МЗ: 1 — хворі на РМЗ з нормоглікемією; 2 — хворі на РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу

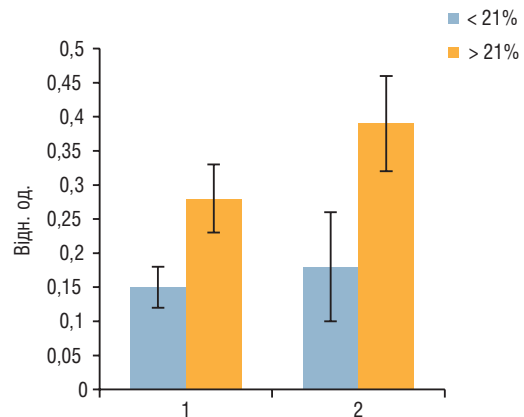


Рис. 4. Активність цитохрому P450 1B1 у прилеглий до пухлини МЖТ залежно від її об'єму в МЗ: 1 — хворі на РМЗ з нормоглікемією; 2 — хворі на РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу

же вдвічі ($0,28 \pm 0,05$ відн. од.) порівняно з показником у хворих, у яких об'єм МЖТ становив < 21% ($0,15 \pm 0,03$ відн. од.) (рис. 4). Є дані, які свідчать, що зростання активності цитохрому P450 CYP 1A2 може залежати від стероїдної функції МЖТ. У хворих на РМЗ з порушенням метаболізму глюкози цей показник зростає до значень $0,39 \pm 0,07$ відн. од. (об'єм МЖТ > 21%) та до $0,18 \pm 0,06$ відн. од. при меншому об'ємі МЖТ. Цитохром P450 каталізує окиснювальний метаболізм естрогену та естрадіолу в редокс-циклі ферменту переважно до 2-гідроксикатехолу (цитохром P450 1A2) або до 4-гідроксикатехолу (цитохром P450 1B1). Цитохром P450 1B1 конститутивно присутній у МЗ, яєчниках, наднирковій залозі та матці. 3,4-хінон може спричинювати мутації шляхом утворення нестабільних аддуктів з аденином у ДНК та запуску редокс-циклу утворення СР [4].

Враховуючи дані про те, що окисні пошкодження ДНК підвищують ризик виникнення РМЗ [12], ми дослідили рівні маркера окисних пошкоджень гуаніну ДНК — 8-oxodGu, а також вплив на цей показник об'єму МЖТ та порушення метаболізму вуглеводів (рис. 5). У МЖТ хворих на ТН РМЗ з нормоглікемією вміст 8-oxodGu визначався на рівні

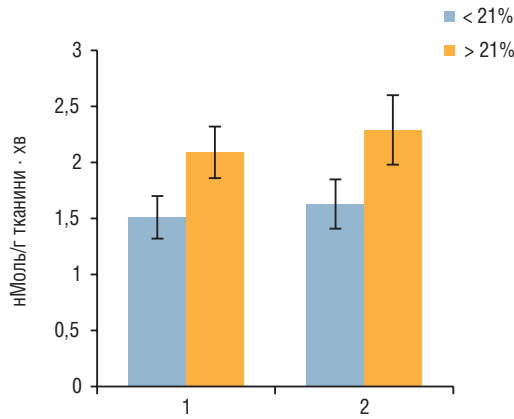


Рис. 5. Рівні 8-oxodGu у прилеглий до пухлини МЖТ залежно від її об'єму в МЗ: 1 — хворі на РМЗ із нормоглікемією; 2 — хворі на РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу

1,51 ± 0,19 та 2,09 ± 0,23 нМ/г тканини (об'єм МЖТ < 21% та > 21% відповідно). У хворих на РМЗ з цукровим діабетом 2-го типу спостерігали зростання рівнів маркера окисного пошкодження ДНК відповідно до 1,63 ± 0,22 та 2,29 ± 0,31 нМ/г тканини.

Зростаюча поширеність цукрового діабету 2-го типу у хворих онкологічного профілю вимагає нових додаткових профілактичних та терапевтичних стратегій з урахуванням того, що окисний стрес відіграє важливу роль у розвитку та прогресуванні цього захворювання.

Крім функції зберігання та регулювання енергії, в ЖТ є метаболічна функція комунікацій з віддаленими органами, включаючи центральну нервову систему. Адипоцити синтезують і виділяють гормони, такі як лептин та адипонектин. Адипокіни, включно із лептином, фактором некрозу пухлини- α (TNF- α), інтерлейкіном-6 (IL-6), фактором росту гепатоцитів (HGFs), циркулюють у плазмі крові в концентраціях, які позитивно співвідносяться з ІМТ, за винятком адипонектину, який обернено корелює з ІМТ [13–16].

Дослідження взаємодії пухлини та ЖТ показали, що адипоцити можуть безпосередньо впливати на ріст та прогресію злоякісних новоутворень. Метаболічні та запальні зміни в МЖТ, зазвичай пов'язані із збільшенням генерування СР, можуть спричинити пошкодження ліпідів, білків, нуклеїнових кислот, генетичну нестабільність, прогресування пухлини та метастазування при активації шляху Р13К/Акт [17–20].

Підвищені рівні СР у МЖТ при ожирінні визнаються як важливий патогенетичний механізм інсулінорезистентності та метаболічного синдрому, а зміни енергетичного балансу зумовлюють зростання рівнів РФК. Є дані, які свідчать про те, що підвищення рівнів СР у МЖТ спричиняє зростання частки окисноіндукованих мутацій (8-oxodGu) у генах, активація яких посилює ризик розвитку РМЗ у постменопаузі [12]. Виявлено, що при РМЗ зростання рівнів мутацій гена *P53* має окисну природу, а підвищення рівнів 8-oxodGu між кодонами 163 та 175 корелює зі стадією та гістологічною будовою пухлин. Слід зауважити, що окисний стрес, з одного боку, відіграє вирішальну роль при лікуванні раку, оскільки хіміо- і промене-

нева терапія сприяють посиленню генерування СР та РФК, що є основним інструментом загибелі пухлинних клітин. З іншого боку, СР, генеровані ендogenousними (метаболічні зрушення — дисфункція мітохондрій, нерегульована активація цитохрому Р450 та імунна відповідь) і екзогенними (хіміопроменева терапія) джерелами, спричинюють зміни в метаболічних шляхах клітин пухлин та МЖТ, судинній мережі та посилюють інфільтрацію макрофагами пухлинного мікрооточення [2, 5, 14]. Ці зміни можуть впливати як на прогресування пухлини, так і на адаптацію пухлинних клітин до окиснення, що потенційно призводить до підвищення стійкості до терапії, неангіогенезу, збільшення ризиків метастазування та формування агресивного фенотипу пухлини.

ВИСНОВКИ

Результати наших досліджень свідчать про те, що зміни складу ключових посередників сигналізації, які визначають окисний фенотип МЖТ у хворих на ТН РМЗ з передожирінням, є визначальним фактором формування пропухлинного мікрооточення та умов для росту і пухлинної прогресії. Виявлено зміни в складі сигнальних молекул, які можуть бути перспективними маркерами прогнозу перебігу ТН РМЗ у пацієток з надмірною масою тіла. У хворих на РМЗ з цукровим діабетом відмічали зниження рівня експресії адипонектину в МЖТ, зростання швидкості генерування СР, активності цитохрому Р450 та рівня окисних пошкоджень ДНК, що є несприятливими факторами перебігу РМЗ.

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. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998; **78** (3): 783–809.
2. Matafome P, Santos-Silva D, Sena CM, *et al.* Common mechanisms of dysfunctional adipose tissue and obesity-related cancers. *Diabetes Metab Res Rev* 2013; **29** (4): 285–95.
3. Sethi JK, Vidal-Piug AJ. Thematic review series: adipocyte biology. Adipose tissue function and plasticity orchestrate nutritional adaptation. *J Lipid Res* 2007; **48** (6): 1253–62.
4. Elfaki I, Mir R, Almutairi FM, *et al.* Cytochrome P450: polymorphisms and roles in cancer, diabetes and atherosclerosis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; **19** (8): 2057–70.
5. Hong Ch-Ch, Tang B-K, Hammond GL, *et al.* Cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) activity and risk factors for breast cancer: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res* 2004; **6** (4): 352–65.
6. BMI Classification. Global Database on Body Mass Index. World Health Organization 2006; **27**: 2012.
7. Burlaka AP, Sidorik EP. Redox-dependent signal molecules in mechanisms of tumor process. Kyiv: Naukova Dumka, 2014. 255 p. (in Ukrainian).
8. Burlaka AP, Ganusevich II, Golotiuk VV *et al.* Superoxide- and NO-dependent mechanisms of antitumor and antimetastatic effect of L-arginine hydrochloride and coenzyme Q₁₀. *Exp Oncol* 2016; **38** (1): 31–5.

9. Sydoryk EP, Burlaka AP, Kovalenko NG. The content of molecular markers of a modification of guanine, 8-oxodGu and 8-oxoG, induced by oxygen radical forms under chemical carcinogenesis in mammary glands and the tumor process in gastro-intestinal tract. Reports of the NAS of Ukraine 2005; **12**: 117–81 (in Ukrainian).

10. Robertson RP, Harmon J, Tran PO, et al. Glucose toxicity in beta-cells: type 2 diabetes, good radicals gone bad, and the glutathione connection. Diabetes 2003; **52** (3): 581–7.

11. Kang YM, Kim F, Lee WJ. Role of NO/VASP signaling pathway against obesity-related inflammation and insulin resistance. Diabetes Metab J 2017; **41** (2): 89–95.

12. Seibold P, Hein R, Schmezer P, et al. Polymorphisms in oxidative stress-related genes and postmenopausal breast cancer risk. Int J Cancer 2011; **129** (6): 1467–76.

13. Iyengar P, Combs TP, Shah SJ, et al. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization. Oncogene 2003; **22** (41): 6408–23.

14. Dirat B, Bochet L, Dabek M, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. Cancer Res 2011; **71** (7): 2455–65.

15. Park EJ, Lee JH, Yu GY, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumor genesis by enhancing IL-6 and TNF expression. Cell 2010; **140** (2): 197–208.

16. Burlaka AP, Vovk AV, Burlaka AA, et al. Metabolism of adjacent adipose tissue and body mass of the patients with stage III–IV colorectal cancer. Oncology 2018; **20** (3): 206–11 (in Ukrainian).

17. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression. J Clin Oncol 2010; **28** (26): 4058–65.

18. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. Nat Med 2011; **17** (11): 1498–503.

19. Burlaka AP, Ganusevich II, Vovk AV, et al. Colorectal cancer and mitochondrial dysfunctions of the adjunct adipose tissues: a case study. Biomed Res Int 2018; **2018**: 2169036.

20. Booth A, Magnuson A, Fouts J, et al. Adipose tissue, obesity and adipokines: role in cancer promotion. Horm Mol Biol Clin Invest 2015; **21** (1): 57–74.

THE REDOX-STATE INDICES OF BREAST ADIPOSE TISSUE IS IMPORTANT FACTOR OF TUMOR MICROENVIRONMENT IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

A.P. Burlaka¹, A.V. Vovk¹, I.M. Motuzhuk²,
O.I. Sydorchuk², S.M. Lukin¹, S.V. Virko³

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

²O.O. Bogomolets National Medical University

³V.E. Lashkaryov Institute of Semiconductor Physics,
NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Summary. Breast adipose tissue (BAT) is a heterogeneous population of cells, which is represented by adi-

pocytes and their precursors, endothelial cells, macrophages, pericytes. Due to the diversity of functions of superoxide radicals (SR), nitric oxide (NO), steroid hormones produced by its cells, BAT can affect the development and progression of breast cancer (BC). **Objectives:** the study of the levels of redox state indices of BAT in patients with triple negative (TN) BC with type II diabetes mellitus. **Materials and methods:** the samples of adjacent to the BAT (1 cm) were studied in 39 patients with TN BC II–III stage with normoglycaemia (n = 23) and type 2 diabetes mellitus (n = 16). According to the indicator of the ratio of the BAT volume to the total breast (7 ÷ 56%, median 21%) the patients were divided into 2 groups: the BAT volume < 21% and > 21%. Determination of the activity of cytochrome P450, the content of NO and the rate of generation of SR in BAT was carried out by the method of electron paramagnetic resonance. The level of oxidative damages of DNA (8-oxodGu) in BAT was determined spectrophotometrically. The level of adiponectin expression was detected by immunohistochemistry. **Results:** in patients with TN BC (normoglycaemia) with BAT volume > 21%, the increase in the rate of SR generation, the level of oxidative DNA damage and the total activity of cytochrome P450 were determined, with a decrease in the level of expression of adiponectin (1.7 times) and NO compared to patients with BAT < 21%. In patients with BC with a violation of carbohydrate metabolism (type 2 diabetes mellitus) with BAT > 21%, an increase in the rate of SR generation, level of oxidative DNA damage, activation of the detoxification system (cytochrome P450), reduction of adiponectin and NO levels, compared to patients with BAT < 21% were observed. **Conclusions:** violations of the ratio of hormonal and genotoxic parameters in the BAT, which are defined as local (placement of adipocyte tissue in relation to the tumor) and systemic factors (carbohydrate metabolism disturbance), were revealed.

Key Words: breast cancer, breast adipocyte tissue, redox state, adiponectin, superoxide radicals, nitric oxide, cytochrome P450.

Адреса для листування:

Бурлака А.П.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології,

онкології і радіобіології

ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: apburlaka@gmail.com

Одержано: 11.02.2019