

Л.М. Берштейн¹, А.Г. Иевлева¹, М.С. Мухина², Д.А. Васильев¹, Т.Е. Порошина¹

Связь гормон-ассоциированных свойств и пластичности оментального жира с клинико-морфологическими особенностями рака эндометрия у больных с различным фенотипом ожирения

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Ожирение является одним из известных факторов риска развития рака эндометрия (РЭ). Факторы, продуцируемые жировой тканью, могут способствовать индукции и поддержанию опухолевого роста, что особенно важно с учетом гетерогенности ожирения. Изучали особенности оментального жирового депо (расположенного относительно близко к матке и, по некоторым наблюдениям, сочетающего в себе свойства белой и бурой жировой ткани) у больных РЭ со «стандартным», СО и «метаболически здоровым» ожирением, МЗО. В жире большого сальника от больных РЭ (ср. возр. 60,1 г) методом ИГХ (n=50) оценивали экспрессию UCP1, CYP19 (ароматазы) и маркеров макрофагальной инфильтрации (CD68, CD163), а в выделенной тотальной РНК – экспрессию мРНК UCP1, CYP19, PTEN и оментина (n=57). По ИГХ-данным, установлены достоверное снижение экспрессии ароматазы и CD68 и тенденция к снижению экспрессии UCP1 в оментальном жире при МЗО по сравнению с СО; в случае МЗО экспрессия UCP1 коррелировала с клинической стадией заболевания более заметно. По данным ПЦР, экспрессия оментина показала тенденцию к росту в жировой ткани при увеличении индекса массы тела, а также к позитивной корреляции с уровнем оментина в сыворотке при МЗО и – в умеренной степени – со стадией РЭ при СО. Сравнение полученных результатов в группах больных с эндометриоидным и неэндометриоидным РЭ каких-либо заметных различий не обнаружило. В итоге, фенотип ожирения при раке эндометрия в большей степени, чем гистологический подтип РЭ, определяет свойства оментального жира, включая его черты, характерные как для компонента висцерального депо, так и для бурой жировой ткани. Снижение, по данным ИГХ, интенсивности эстрогенообразования и макрофагальной инфильтрации жировой ткани у больных РЭ с МЗО указывает на дополнительные механиз-

мы более благоприятного в этом случае течения заболевания. Поддержано грантом РФФИ 15-04-00384.

Ключевые слова: рак эндометрия, фенотипы ожирения, оментальный жир, UCP1, ароматаза

Рак эндометрия (РЭ) – наиболее распространенное онкогинекологическое заболевание – на протяжении длительного времени привлекает к себе внимание специалистов различного профиля, что связано и с клиническими особенностями, и с фундаментальными основами этого опухолевого процесса. К числу аксиоматических представлений о природе РЭ может быть отнесена его связь с ожирением, которой, прежде всего, в последние годы нередко приписывается причинный (по крайней мере, в определенном смысле этого слова) характер (см. [11]). Доводы, приводящиеся в пользу такого заключения, опираются и на тот факт, что если на протяжении нескольких десятилетий полагали, что ожирение предрасполагает, в первую очередь, к возникновению РЭ I типа (даже вне зависимости от того, на основании каких критериев осуществлялось подразделение заболевания по типам [2,3,5,20]), ныне появляются и публикации, в которых серьезное отличие в этом отношении между больными с I и II типом РЭ не выявляется [19].

Помимо того, что данное обстоятельство может быть одним из свидетельств изменения с годами основных характеристик РЭ [2,10], у обсуждаемого вопроса имеется и иная сторона, более тесно связанная с проблемой ожирения и ее изучением при РЭ. В кратком перечислении здесь следует, в частности, отметить, что: высокий индекс массы тела неэквивалентен понятию «ожирение» [8]; ожирение привлекает к себе внимание как в силу его активно прогрессирующей эпидемии [22], так и потому, что оно гетерогенно (что позволяет выделять его «стандартный», сочетающийся с инсулинорезистентностью (СО), и «метаболически здоровый» фенотип, МЗО) [1]; для понимания роли ожирения

как модификатора риска и течения РЭ [2,11] необходимо многопрофильное исследование жировой ткани при этом заболевании, причем, важное значение в этом отношении, не исключено, принадлежит локализирующемуся достаточно близко от матки жировому депо большого сальника. Такое заключение не в последнюю очередь связано с тем, что, по некоторым данным, основанным на определении в этом депо митохондриального белка, UCP-1, обеспечивающего процесс термогенеза и расход энергии [16], оментальный жир способен сочетать в себе свойства как белой, так и бурой жировой ткани, разнонаправленно функционально ориентированных применительно к проблеме предупреждения ожирения [9].

В соответствии с вышесказанным цель настоящего исследования состояла в изучении особенностей оментального жирового депо у больных РЭ со «стандартным» (сопряженным с инсулинорезистентностью, СО) и «метаболически здоровым» ожирением, МЗО и в сопоставлении этих особенностей с некоторыми характеристиками опухолевого процесса.

Материалы и методы

Всего к исследованию было привлечено 57 нелеченых больных РЭ (ср. возраст 60.1 года) с клинической стадией, варьировавшей от Ia-c (43 чел.) до Pa-b (9 чел.) и IIIa-b (5 чел.); при этом число эндометриоидных аденокарцином почти в три раза превосходило число неэндометриоидных опухолей. Помимо стадии заболевания и гистологического варианта новообразования, принимали во внимание и степень его дифференцировки. За 2-3 дня до операции больные подвергались антропометрии (масса тела, рост, индекс массы тела, ИМТ) и определению состава тела (содержания жира в теле) методом биоэлектрического импеданса, а также оценке гормонально-метаболического статуса, включавшей, в частности,

энзимокolorиметрическое определение глюкозы (Вектор-Бест, Новосибирск) и иммуноферментное определение инсулина (DRG, Германия) и оментина (BioVendor, Чехия), а также расчет индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.

Больных подразделяли на тех, у кого ИМТ был менее 25,0, варьировал от 25,0 до 29,9 и был равен или превышал 30,0. Среди больных с ИМТ $\geq 25,0$ выделяли пациенток с признаками МЗО или «стандартного ожирения» (СО); к первым относили тех, у кого не отмечалось минимум трех из пяти следующих признаков: нарушенной толерантности к глюкозе/гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии, увеличения окружности талии, сниженного уровня холестерина высокой плотности в крови и гипертензии в соответствии с известными численными критериями (см. [2]).

Пробы оментального жира, взятые во время операции, помещали в 10% формалин для последующей заливки в парафин и иммуногистохимического анализа (n=50). Аналогичные пробы от тех же больных (n=57) немедленно помещали в жидкий азот и хранили при температуре -70°C до последующего выделения тотальной РНК. При иммуногистохимическом исследовании в срезах оментального жира после депарафинизации изучали экспрессию белка UCP-1 (с поликлональными антикроличьими антителами, Thermo Scientific; разведение 1:500), ароматазы (эстрогенсинтетазы) (поликлональные кроличьи антитела, Abscam 65693, 1:50) и маркеров макрофагов CD68 (моноклональные мышиные антитела, Dako, 1:200) и CD163 (моноклональные мышиные антитела, Novocastra, 1:100); в качестве иллюстрации см. рис. 1 а-г.

При подготовке к ПЦР в режиме реального времени для оценки экспрессии мРНК *UCP-1*, *CYP19* (ароматазы), оментина и *PTEN* предварительно осуществлялись этапы выделения тотальной РНК из свежемороженой жировой ткани и синтеза комплементарной ДНК (кДНК) в реакции обратной транскрипции. Для этого примерно 0.2 см³ жира гомогенизировали в 500 мкл раствора TRIzol (Life Technologies), лизат центрифугировали при +4°C, 12000 об/мин в течение 10 минут, нижнюю фазу переносили в чистую пробирку. Затем к лизату добавляли 150 мкл смеси хлороформ:изоамиловый спирт 24:1, перемешивали, центрифугировали 15 минут при +4°C, 12000 об/мин, отбирали верхнюю фазу, содержащую РНК. мРНК осаждали изопропанолом в присутствии гликогена, промывали 70% этанолом и растворяли в воде. Полученный раствор РНК разводили в 10 раз и использовали для синтеза комплементарной ДНК (кДНК) в реакции обратной транскрипции. Обратная транскрипция проводилась в объеме 20 мкл.

Таблица 1.
Последовательности праймеров, использовавшихся для определения экспрессии мРНК изучавшихся генов

Праймер	5'-3'-последовательность	Размер фрагмента, п.о.
UCP1-ex3/4_F	GTCTTTGGAAAGGGACTACT	125
UCP1-ex5/6_R	GGGGACGTCATCTGCTAATA	
UCP1-P	FAM-AGTGTATCATCAATTGTACAGAGCT-BHQ	
CYP19A1 ex3/4-F	TTATCAGCAAGTCCTCAAGTAT	179
CYP19A1 ex4/5-R	GGGGCCTGACAGAGCTTTC	
CYP19A1 ex4-P	FAM-AGGCATCATATTTAAACAACATCCAGA-BHQ	
Omentin-F	AACAGCTCCCTGCTGAGGTA	199
Omentin-R	GCTGGCCATAGGGTGAGTAA	
Omentin-P	FAM-CATCTACCAGAAATATCCAGTGAAAT-BHQ	
PTEN ex 5/6- F	GAGACAAAAAGGGAGTAACAT	155
PTEN ex 6/7- R	ATTGCAAGTTCCGCCACTGA	
PTEN ex6-P	FAM-TATAGCTACCTGTGTTAAAGAATCATCTG-BHQ	
SDHA-F	CCACTCGCTATTGCACACC	102
SDHA-R	CACTCCCCGTTCTCCATCA	
SDHA-P	JOE-ACGGTCTCTGCGATATGATACCA-BHQ	

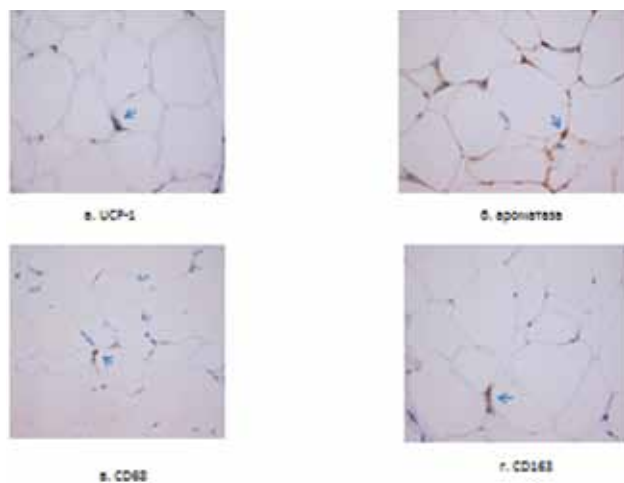


Рис.1 Примеры иммуногистохимического окрашивания исследованных белков в оментальном жире больных раком эндометрия (показаны стрелкой), x 400

В состав реакционной смеси входили 10 мкл раствора РНК, 10х буфер для обратной транскриптазы (2.0 мкл), обратная транскриптаза M-MuLV (Sibenzyme) (150,000 Ед/мл) (1.0 мкл), смесь dNTP (10мМ каждого) (1.0 мкл), случайные гексапраймеры (конц. 10 ОЕ/мл) (1.0 мкл), ингибитор РНКаз (5 Ед/мкл) (1.0 мкл). Температурный режим обратной транскрипции: 20°C – 5 мин, 38°C – 30 мин, 95°C – 5 мин. Последовательности кДНК гена-мишени и гена-рефери (SDHA) амплифицировали при помощи специфических праймеров в присутствии TaqMap-зондов (табл. 1). ПЦР в режиме реального времени проводилась на оборудовании BioRad CFX96 Real-time PCR Detection System в лаборатории мол. онкологии НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова. ПЦР ставилась в объеме 20 мкл, где содержалось 1 мкл раствора кДНК, 2.0 ед. акт. фермента ДНК-полимеразы ThermoStar, 1-кратный ПЦР-буфер, 2.5 мМ MgCl₂, по 200 мкМ каждого из нуклеотидтрифосфатов, по 300 нМ прямого и обратного праймеров и TaqMap-зонда. Использовались следующие условия ПЦР-амплификации: денатурация в течение 20 сек при 95°C, отжиг и синтез в течение 1 мин при 60°C, 45 циклов. Относительная экспрессия каждого гена в образцах рассчитывалась по формуле $2^{-\Delta Ct}$ (где Ct – Cycle threshold (пороговый цикл), $\Delta Ct = Ct(\text{ген-мишень}) - Ct(\text{ген-рефери, SDHA, каталитическая субъединица сукцинатдегидрогеназы})$).

Статистическую обработку результатов производили параметрическими и при отсутствии нормального распределения - непараметрическими методами, прибегая (из-за неравенства в численности ряда сравниваемых групп), пре-

имущественно, к χ^2 критерию Пирсона и тесту Фишера с поправкой Йетса, а не к критериям Манна-Уитни или Вилкоксона. Использовали программы Statistica, v.10 и SigmaPlot, ориентируясь при установлении достоверности различий на значения $p \leq 0.05$. Исследование связи между состоянием оментального жира и свойствами опухоли основывалось на расчете ранговых коэффициентов корреляции по Спирмену.

Результаты и обсуждение

Оценка изучавшихся характеристик жировой ткани большого сальника у больных раком эндометрия велась в трех основных направлениях: а) сравнение этих характеристик у больных с величиной индекса массы тела (ИМТ) и признаками «стандартного» (СО) и «метаболически здорового» (МЗО) ожирения; б) сопоставление полученных результатов в группах больных с эндометриоидными и неэндометриоидными карциномами и в) установление связи между экспрессией исследованных маркеров в жировой ткани с особенностями опухолевого процесса (клинической стадией и степенью дифференцировки) с помощью корреляционного анализа.

Из данных, представленных на основе иммуногистохимического анализа в табл. 2, следует, что увеличение индекса массы тела у больных РЭ не сопровождалось каким-либо закономерным изменением экспрессии белков, характеризующих особенности клеточной энергетики (UCP1), эстрогенообразования (ароматаза) и макрофагальной инфильтрации жировой ткани (CD68, CD163). В этом отношении не было обнаружено каких-либо отличий между исследованными параметрами и в группах больных с эндометриоидными и неэндометриоидными карциномами тела матки. В то же время, больные с метаболически здоровым ожирением, имевшие величину ИМТ лишь не намного меньшую, чем больные со стандартным ожирением, характеризовались в отличие от последних достоверно

Таблица 2.
Экспрессия исследованных белков в оментальном жире у больных раком эндометрия с различным индексом массы тела и фенотипом ожирения (иммуногистохимический метод)

Группа	Изучавшиеся белки, экспрессия в усл. баллах (M±m)				ИМТ (M±m)
	UCP1	Ароматаза	CD68	CD163	
ИМТ <25.0 (8)	0,71±0,41	0,81±0,28	1,31±0,28	2,00±0,27	22,68±0,46
ИМТ 25.0-29.9 (14)	0,46±0,17	0,71±0,16	0,79±0,20	2,00±0,21	28,63±0,27
ИМТ ≥30.0 (28)	0,39±0,10	0,88±0,28	1,22±0,19	2,43±0,12	36,09±1,05
СО (31)	0,48±0,11 ¹	0,93±0,12 ²	1,26±0,18 ³	2,39±0,13	34,84±1,10 ⁴
МЗО (11)	0,23±0,10 ¹	0,50±0,17 ²	0,60±0,21 ³	2,00±0,19	30,11±0,80 ⁴
Эндометриоидные карциномы (37)	0,49±0,12	0,77±0,11	1,00±0,12	2,17±0,12	32,45±1,23
Неэндометриоидные карциномы (13)	0,41±0,11	1,05±0,22	1,27±0,31	2,38±0,21	30,00±1,21

Примечания: Оценка иммуногистохимического окрашивания производилась по балльному принципу (результат/балл): (-) 0, (±) 0.5, (+) 1, (++) 2, (+++) 36 (++++); 4; ИМТ – индекс массы тела; СО – «стандартное ожирение»; МЗО – «метаболически здоровое» ожирение. Ароматаза – эстрогенсинтаза; UCP1 – так называемый разобщающий (uncoupling) белок, обеспечивающий термогенез; CD68 – маркер, экспрессируемый в макрофагах (преимущественно, M1 типа), в том числе, при инфильтрации ими жировой ткани; CD163 – маркер макрофагов типа M2 (см. [12] и раздел «Обсуждение»). $p(1) < 0.1$; $p(2, 3, 4) < 0.05$. В скобках - число случаев.

более низкой экспрессией ароматазы и маркера макрофагальной инфильтрации CD68 и тенденцией к более низкой экспрессии митохондриального белка UCP1 (табл. 2), отвечающего за производство тепловой энергии на фоне разобщения клеточного дыхания и фосфорилирования и за ряд других функций [6], см. «Обсуждение».

Оценка экспрессии мРНК изучавшихся генов в оментальном жире больных РЭ выявила по мере возрастания ИМТ увеличение сигнала UCP1 (бывшее достоверным в группе с ИМТ 25.0-29.9) и оментина (при ИМТ ≥ 25.0), а также отсутствие каких-либо других отличий между сравнивавшимися группами, что, несмотря на кажущиеся различия средних арифметических величин выборки, доказывалось – в силу отсутствия в большинстве групп нормального гауссовского распределения – результатами расчетов на основе точного теста Фишера (табл. 3).

По данным корреляционного анализа, при котором исследованные характеристики оментального жира сопоставлялись с клинической стадией и дифференцировкой опухоли у больных РЭ, выяснилось, что экспрессия UCP1 возрастает пропорционально увеличению стадии заболевания, но в большей степени у пациенток с метаболически здоровым ожирением, что подтверждалось результатами как иммуногистохимической оценки, так и при изучении экспрессии мРНК. Связи со степенью дифференцировки были при этом ориентированы, преимущественно (за одним исключением), в противоположном направлении (рис. 2). Все другие, помимо UCP1, изученные в этом отношении параметры или никак себя не зарекомендовали, или их связь со стадией и дифференцировкой была выражена весьма умеренно, что, в частности, относится к

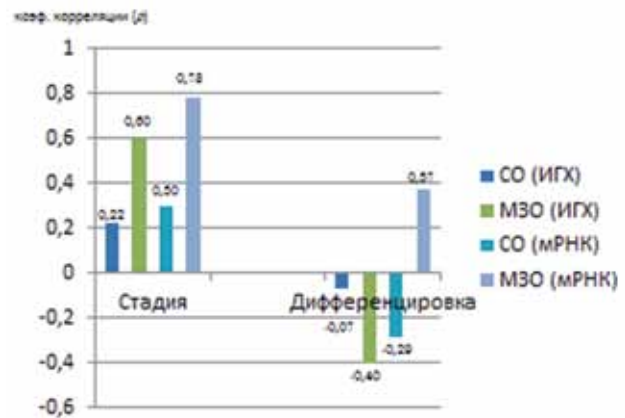


Рис. 2. Связь экспрессии UCP1 в жировой ткани большого сальника с клинической стадией и дифференцировкой опухоли при раке эндометрия (оценка методом расчета ранговой корреляции по Спирмену).

ИГХ – иммуногистохимический анализ; мРНК – метод ПЦР в режиме реального времени

корреляции между экспрессией оментина и стадией заболевания у больных со «стандартным» фенотипом ожирения (p 0,25). С другой стороны, когда та же экспрессия мРНК оментина в жировой ткани большого сальника была сопоставлена с уровнем этого адипокина в сыворотке крови, заметная связь между этими параметрами оказалась характерна лишь для больных РЭ с ИМТ < 25.0 (p 0,47) и «метаболически здоровым» (p 0,44), а не «стандартным» (p 0,05) вариантом ожирения.

Оментальное жировое депо при раке эндометрия можно рассматривать, как минимум, с двух точек зрения – в качестве значимого места локализации метастазов (в том числе, и при относительно ранних стадиях заболевания [13]) и в качестве источника регуляторных сигналов гормоноподобной, провоспалительной и иной

Таблица 3.
Экспрессия мРНК изучавшихся генов в оментальном жире у больных раком эндометрия с различным индексом массы тела и фенотипом ожирения (ПЦР в режиме реального времени)

Группа	Экспрессия мРНК в усл.единицах, $2^{-\Delta Ct}$ (M $\pm$ m)				ИМТ (M $\pm$ m)
	UCP1	CYP19	Оментин	PTEN	
ИМТ < 25.0 (9)	0,005 $\pm$ 0,002 ¹	0,005 $\pm$ 0,002	0,383 $\pm$ 0,152 ²	1,029 $\pm$ 0,620 ^y	22,99 $\pm$ 0,38
ИМТ 25.0-29.9 (16)	0,022 $\pm$ 0,008 ^{1, 1}	0,008 $\pm$ 0,002	1,268 $\pm$ 0,476	3,400 $\pm$ 1,540	28,54 $\pm$ 0,26
ИМТ ≥ 30.0 (32)	0,919 $\pm$ 0,900 ¹	0,010 $\pm$ 0,003	0,752 $\pm$ 0,318	4,920 $\pm$ 3,372	36,41 $\pm$ 1,11
ИМТ ≥ 25.0 (48)			0,932 $\pm$ 0,265 ²	4,473 $\pm$ 2,269 ^y	
СО (33)	0,019 $\pm$ 0,006 ¹¹	0,007 $\pm$ 0,001	0,843 $\pm$ 0,300	4,242 $\pm$ 3,220	34,62 $\pm$ 1,11
МЗО (14)	1,642 $\pm$ 1,620 ¹¹	0,015 $\pm$ 0,007	1,161 $\pm$ 0,564	4,629 $\pm$ 1,780	31,65 $\pm$ 1,54
Эндометриоидные карциномы (41)	0,592 $\pm$ 0,579 ¹¹¹	0,008 $\pm$ 0,003	0,802 $\pm$ 0,284	2,208 $\pm$ 0,807 ^y	32,76 $\pm$ 1,13
Неэндометриоидные карциномы (14)	0,030 $\pm$ 0,013 ¹¹¹	0,010 $\pm$ 0,002	0,960 $\pm$ 0,394	7,569 $\pm$ 5,885 ^y	29,61 $\pm$ 1,62

Примечания: Относительная экспрессия каждого гена в образцах рассчитывалась по формуле $2^{-\Delta Ct}$ (где Ct – Cycle threshold, пороговый цикл), $\Delta Ct = Ct$ (ген-мишень) – Ct (ген-рефери, SDHA, см. «Материалы и методы»). В каждой из подгрупп в небольшой части наблюдений выявить экспрессию того или иного гена обнаружить не удалось; усредненные данные приведены для тех наблюдений, где экспрессия выявлялась.

ИМТ – индекс массы тела; СО – «стандартное ожирение»; МЗО – «метаболически здоровое» ожирение. В скобках – число случаев. UCP1 – см. примечания к табл. 2. CYP19 – цитохром 19, ароматаза; Оментин – адипокин (гормон жировой ткани), обнаруженный исходно и в жировом депо большого сальника; PTEN – фосфатаза (Phosphatase and tensin homolog), мутация или сниженная экспрессия гена которой присуща, наряду с другими новообразованиями, и немалому числу случаев рака эндометрия.

Тест Стьюдента: p^1 0.05; p^2 0.06. Точный тест Фишера (по числу случаев $\geq$ больше медианы для всей группы): 1 p 0.53; 11 p 0.50; 111 p 0.073 (в пользу не-эндометриоидных опухолей из-за одного резко выбивающегося значения в группе эндометриоидных карцином); y p 0.32 (Хи-квадрат p 0.39); y p 0.59

природы, способных оказывать влияние на эндометриальный канцерогенез и прогрессирование опухолевого процесса [14]. Вторая из этих «характеристик» оментального жира изучалась до настоящего времени в значительно меньшей степени [14,23]. Между тем, если принять во внимание роль избыточного содержания жира в теле как фактора риска РЭ [2,3,11,19] и тот факт, что само ожирение многообразно и гетерогенно [11], понятно, что исследование у больных РЭ особенностей жировой ткани большого сальника как депо, локализующегося в относительной близости от матки и, соответственно, эндометрия, несомненно, заслуживает внимания и в фундаментальном, и в прикладном отношении. Здесь следует упомянуть еще два обстоятельства, которые послужили существенным стимулом к выполнению настоящей работы. Речь идет, во-первых, о том, что, по ряду данных (в частности, на основании выявления в оментальном жире экспрессии белка UCP1 [16], занимающего видное место в цепи митохондриальных событий, способствующей т.н. недрожательному термогенезу и образованию тепла вместо запасаания АТФ), жировому депо большого сальника могут быть приписаны свойства не только висцеральной (белой), но и – в силу экспрессии упомянутого маркера – бурой жировой ткани. Во-вторых, жировой ткани в целом и, в особенности, ее прогениторам (клеткам-предшественникам), как полагают, свойственна пластичность, или трансдифференцировка, заключающаяся, в частности, в способности клеток белой жировой ткани приобретать, по крайней мере, частично, свойства бурого жира [21], что дополнительно привлекает внимание к тому, какими свойствами характеризуется оментальный жир у больных РЭ, главным образом – как в данной работе - постменопаузального возраста и, преимущественно (здесь - в 75% наблюдений), с Ia-с стадией заболевания.

Основные результаты, которые были получены в настоящем исследовании, могут быть сведены к следующим моментам. Во-первых, при иммуногистохимическом анализе оментального жира не было выявлено связи исследованных параметров с индексом массы тела больных и гистотипом рака эндометрия, но при сравнении с больными со «стандартным» (ассоциированным с инсулинорезистентностью) вариантом ожирения у больных с его «метаболически здоровой» формой (МЗО) в изученном жировом депо отмечено снижение экспрессии ароматазы (эстрогенсинтетазы) и провоспалительного маркера макрофагов CD68 наряду с тенденцией к меньшей экспрессии UCP1 (табл. 2). Во-вторых, изучение экспрессии не протеинов, а генов методом ПЦР обнаружило умеренное усиление в жировой ткани большого сальника экспрессии

мРНК оментина (адипокин, которому нередко приписывается обратная связь с развитием ожирения [4]) в группе больных РЭ с ИМТ ≥ 25.0 (табл. 3). Наконец, в-третьих, экспрессия UCP1 в оментальном жире (как на уровне белка, так и мРНК) позитивно коррелирует с клинической стадией рака тела матки в противоположность – по большей части - степени дифференцировки опухолевого процесса, причем, связь со стадией в большей степени свойственна больным с «метаболически здоровым», а не со «стандартным» ожирением (рис. 2).

В совокупности со сведениями, указывающими на специфические особенности оментального жира в плане экспрессии некоторых генов [15,18] и своеобразные связи UCP1 с опухолевым ростом [6,7,17], полученные данные позволяют заключить, что жировая ткань большого сальника у больных РЭ характеризуется чертами как висцерального, так и бурого жира. Эти ее свойства в немалой степени определяются фенотипом ожирения, присущего конкретной больной, и распространяются (скорее всего, посредством участия дополнительных медиаторных факторов) на свойства самой опухоли.

Хотя отличий исследованных параметров между эндометриоидными и неэндометриоидными карциномами практически найдено не было, увеличивающееся по накапливающимся сведениям (в частности, на основе выявления мутаций гена POLE) число типов РЭ (см [2]) заставляет при анализе различных вариантов ожирения и их связей с риском развития и клинико-морфологическими особенностями рака тела матки обращать внимание на эту важную информацию и делать из нее необходимые выводы. Последнее в равной степени следует относить как к пониманию механизмов развития и прогрессирования РЭ, так и к выбору мишеней для противодействия этому заболеванию.

Благодарность: Поддержано грантом РФФИ 15-04-00384. Авторы работы выражают свою признательность проф. И.В. Берлеву и С.Я. Максимова, а также к.м.н. Н.А. Микая и А.А. Сидорук за помощь в организации получения образцов жировой ткани для исследования

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани // *Вопр. онкол.* - 2012. - Т. 58 (4). - С. 464-472.
2. Берштейн Л.М., Берлев И.В., Васильев Д.А. и др. Ожирение и особенности рака эндометрия: меняется ли что-нибудь с годами? // *Вопр. онкол.* 2015. – Т. 61 (4). - С. 575-579.
3. Бохман Я.В. Рак тела матки. Кишинев: Штиинца, 1972, 202 с.

4. Auguet T, Quintero Y, Riesco D. et al. New adipokines vaspin and omentin. Circulating levels and gene expression in adipose tissue from morbidly obese women // *BMC Med Genet.* - 2011. - Vol. 12. - P. 60.
5. Brinton LA, Felix AS, McMeekin DS et al. Etiologic heterogeneity in endometrial cancer: evidence from a Gynecologic Oncology Group trial // *Gynecol Oncol.* - 2013. - Vol. 129 (2). - P. 277-284.
6. Cannon B, Shabalina IG, Kramarova TV et al. Uncoupling proteins: a role in protection against reactive oxygen species--or not? // *Biochim Biophys Acta* - 2006. - Vol. 1757 (5-6). - P. 449-458.
7. Chen Y, Cairns R, Papandreou I. et al. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect // *PLoS One.* - 2009. - P. 4 (9). - P. 7033.
8. Crosbie EJ, Roberts C, Qian W, et al. Body mass index does not influence post-treatment survival in early stage endometrial cancer: results from the MRC ASTEC trial // *Eur J Cancer* 2012. Vol. 48 (6). - P. 853-864.
9. Cypess AM, Kahn CR. Brown fat as a therapy for obesity and diabetes // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* - 2010. - Vol. 17 (2). - P.143-149.
10. Evans T, Sany O, Pearmain P, et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 // *Br J Cancer* 2011. - Vol. 104 (9). - P. 1505-1510.
11. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship // *Gynecol Oncol.* -2009. - Vol. 114 (1). - P. 121-127.
12. Hill AA, Reid Bolus W, Hasty AH. A decade of progress in adipose tissue macrophage biology // *Immunol Rev.* - 2014. - Vol. 262 (1). - P.134-152.
13. Joo WD, Schwartz PE, Rutherford T.J. et al. Microscopic Omental Metastasis in Clinical Stage I Endometrial Cancer: A Meta-analysis // *Ann Surg Oncol.* - 2015. - Vol. 22. - P. 3695-3700.
14. Klopp AH, Zhang Y, Solley T, et al. Omental adipose tissue-derived stromal cells promote vascularization and growth of endometrial tumors // *Clin Cancer Res.* - 2012. - Vol. 18. - P. 771-782.
15. MacLaren RE, Cui W, Lu H. et al. Association of adipocyte genes with ASP expression: a microarray analysis of subcutaneous and omental adipose tissue in morbidly obese subjects // *BMC Med Genomics.* - 2010. - Vol. 3. - P. 3.
16. Oberkofler, H., Dallinger G., Y-M. Liu et al. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans // *J. Lipid Res.* -1997. - Vol. 38. - P. 2125-2133.
17. Sanchez-Alvarez R, Martinez-Outschoorn UE, Lamb R. et al. Mitochondrial dysfunction in breast cancer cells prevents tumor growth: understanding chemoprevention with metformin. *Cell Cycle.* - 2013. - Vol. 12 (1). - P. 172-182.
18. Serralde-Zúñiga AE, Guevara-Cruz M, Tovar AR. et al. Omental adipose tissue gene expression, gene variants, branched-chain amino acids, and their relationship with metabolic syndrome and insulin resistance in humans // *Genes Nutr.* - 2014. - Vol. 9. - P. 431.
19. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.* - 2013. - Vol. 31 (20). - P. 2607-2618.
20. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // *Mod. Pathol.* - 2000. - Vol. 13 (3). - P. 295-308.
21. Smorlesi A, Frontini A, Giordano A, Cinti S. The adipose organ: white-brown adipocyte plasticity and metabolic inflammation. *Obes Rev.* - 2012. - Vol. 13(Suppl 2).- P. 83-96.
22. Sturm R, An R. Obesity and economic environments // *CA Cancer J Clin.* - 2014. - Vol. 64 (5). - P. 337-350.
23. Zemlyak A, Zakhaleva J, Pearl M. et al. Expression of inflammatory cytokines by adipose tissue from patients with endometrial cancer // *Eur J Gynaecol Oncol.* - 2012. - Vol. 33. - P. 363-366.

Поступила в редакцию 17.11.2015 г.

*L.M.Berstein¹, A.G.Ievleva¹, M.S.Mukhina²,
D.A.Vasiliev¹, T.E.Poroshina¹*

Hormone-associated properties and plasticity of omental fat: The relation with clinical-morphological features of endometrial cancer in patients with different obesity phenotypes

¹N.N.Petrov Research Institute of Oncology

²Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies
St. Petersburg, Russia

The authors aimed to compare expression of UCP1, aromatase (CYP19), markers of macrophage infiltration (CD68, CD163), omentin and PTEN in omental fat of endometrioid or non-endometrioid endometrial cancer (EC) patients with signs of standard (SO) or metabolically healthy obesity (MHO) by immunohistochemical (IHC) or real-time PCR methods. Totally 57 omental fat samples collected during surgery in EC pts (average age 60.1) were studied. According to IHC data, statistically significant decrease in expression of aromatase and CD68 was revealed in omental fat of MHO patients. Expression of UCP1 demonstrated an inclination to decrease in the same group, simultaneously showing correlation with clinical stage of EC. According to real time PCR data, omentin expression displayed tendency to an increase with increase in body mass index (whole group), clinical stage of EC (in SO subgroup) and serum omentin level (MHO subgroup). No any difference in studied omental fat parameters was discovered between patients with endometrioid and non-endometrioid EC. Thus, omental fat properties in EC patients are associated with obesity phenotype and not with histologic subtype of this cancer. Apparently, the features of omental fat depot characteristic for visceral adipose tissue at least are equal to its attributes as a brown fat compartment. Decrease, according to IHC info, of the estrogen biosynthesis and macrophagal infiltration in omental fat of EC patients with MHO phenotype may indicate additional mechanisms for more favorable in this case clinical course of uterine body cancer. Supported by RFBR grant 15-04-00384.

Key words: endometrial cancer, obesity phenotypes, omental fat, UCP1, aromatase