

*Л.М. Берштейн, А.Г. Иевлева, Т.Е. Порошина, И.М. Коваленко*

## **Сравнительные особенности больных раком эндометрия со «стандартным» и «метаболически здоровым» ожирением: генетический и генотоксический аспект**

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

**Обоснование и цели:** Ожирение является известным фактором риска развития рака эндометрия (РЭ), но анализу связей этого заболевания с гетерогенностью ожирения, в частности, с его «стандартным», СО (сопряженным с инсулинорезистентностью) и «метаболически здоровым», МЗО фенотипом, посвящено минимальное число работ. Цель настоящего исследования сводилась к тому, чтобы оценить роль генетического и генотоксического компонента в этой проблеме.

**Методы и результаты:** При обследовании (в зависимости от использованного метода) от 70 до 110 преимущественно постменопаузальных больных РЭ установлено, что: а) генотипы генов рецепторов лептина (Gln223Arg) и FTO, fat mass and obesity associated (rs 9939609) выявляются при СО или МЗО с разной частотой; б) не обнаружено различий между больными РЭ с СО или МЗО по таким параметрам как момент хвоста и %ДНК в хвосте комет мононуклеаров, а также уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) в сыворотке и длина теломер мононуклеаров; в) у больных РЭ с СО носительство генотипа TT гена FTO коррелирует с более продвинутой клинической стадией заболевания, а характеристика комет – с худшей дифференцировкой опухоли; г) у больных РЭ в комбинации с МЗО более низкая дифференцировка карциномы чаще сочетается с носительством генотипа AA гена рецепторов лептина и тенденцией к более высокому уровню 8-OHdG в крови, а более продвинутая клиническая стадия и (в то же время) высокая степень дифференцировки – с длиной теломер.

**Выводы:** Параметры, характеризующие состояние генома и степень системного повреждения ДНК, могут по своей характеристике различаться у больных РЭ с СО и МЗО и нередко несхожим образом связаны с клинико-морфологическими особенностями опухолевого процесса при двух сравнивавшихся фенотипах ожирения, что дает основания для изучения и с учетом обновленных представлений о молекулярно-биологических типах рака эндометрия.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, дифференцировка, стадия, ожирение, его фенотипы, геном, повреждение ДНК

Расширяющаяся эпидемия ожирения, затрагивающая и Российскую Федерацию [4], влечет за собой серьезные последствия, включая рост заболеваемости некоторыми злокачественными новообразованиями. Показательным и весьма значимым примером является рак эндометрия (РЭ). Ожирение является для этой опухоли широкоизвестным фактором риска, и в связи с этим не приходится удивляться тому факту, что частота новых случаев РЭ и распространенность ожирения к 2030 г в развитых странах обещают вырасти по сравнению с 2005-2010 гг практически на одну и ту же величину: 57% и 63%, соответственно [21, 29]. В то же время, ожирение гетерогенно и проявляется в двух основных вариантах: сочетающимся с гормонально-метаболическими нарушениями по типу инсулинорезистентности (т.н. «стандартное» ожирение, СО) и характеризующимся отсутствием подобных нарушений или их относительно низкой частотой (т.н. «метаболически здоровое» ожирение, МЗО) [1, 20]. Ранее мы показали, что при комбинации РЭ с СО клиническая стадия опухолевого процесса оказывается в среднем более продвинутой, чем при МЗО [2]; помимо этого, было установлено, что одним из объяснений несходства в этом отношении между больными раком тела матки с различными фенотипами ожирения могут быть особенности оментального жирового депо (что проявляется более высокой экспрессией в нем ароматазы/эстрогенсинтазы и маркера макрофагов CD68 у больных с СО [11]) и более высокий уровень в циркуляции провоспалительного цитокина ИЛ-6.

Между тем, поскольку ожирение представляет собой, преимущественно, полигенное нарушение и процесс, при котором – уже в силу его связи с предрасположенностью к злокачественным новообразованиям – можно ожидать проявлений системного повреждения ДНК, проводились исследования, в которых делались попытки найти ассоциированные с ожирением генетические факторы и понять, свойственны

ли ему дефекты в состоянии ДНК и их репарации. Обобщая накопленную в этом отношении информацию, следует заключить, что имеется немалое число исследований, в том числе полногеномных, демонстрирующих связь между ожирением в общей популяции и генетическими повреждениями, затрагивающими чувствительность к инсулину, обмен липидов, центральную регуляцию пищевого поведения, дифференцировку адипоцитов, биохимию мышечной ткани и печени, микробиоту желудочно-кишечного тракта и т.д. (см. [28]), однако, сообщения в отношении СО и МЗО фенотипов ожирения в этом плане немногочисленны и затрагивают, главным образом, процесс адипогенеза (см. [23]), а применительно к онкологической тематике соответствующую литературу обнаружить не удается.

Что касается повреждений ДНК, то, несмотря на высказанные выше ожидания, сведения об этих повреждениях нередко подменяются информацией о наличии признаков оксидативного стресса, при гипергликемии/явном диабете они выражены, как правило, больше, чем при ожирении [6, 9] а материалов, позволяющих разграничить в этом отношении «стандартное ожирение» и МЗО пока, в том числе, у больных РЭ не представлено [12]. В дополнение, имеются только единичные публикации, где предпринимались усилия оценить носительство при этом некоторых аллельных полиморфизмов [8], продуктам которых приписывается лишь частичная связь с процессом репарации повреждений ДНК [31]. Длина теломер, рассматриваемая как показатель сохранности концевых участков хромосом, изучалась у онкологических больных (и, в том числе, с наклоном к ожирению) [7], но больные РЭ к исследованиям не привлекались и сравнение групп с СО и МЗО не проводилось.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы оценить: а) особенности аллельного полиморфизма/полиморфных вариантов гена *FTO*, rs9939609 и гена рецептора лептина (*LEPR*, Gln223Arg) в ДНК, выделенной из мононуклеаров периферической крови больных раком эндометрия; б) длину теломер в той же ДНК от тех же больных; в) момент хвоста комет в мононуклеарах крови больных РЭ и процент ДНК в хвосте комет как маркеров системного повреждения ДНК, и d) уровень 8-ОН-дезоксигуанозина (8-ОН-dG) в сыворотке крови больных раком эндометрия как еще одного показателя повреждения ДНК, после чего, подразделив весь массив обследованных больных РЭ на группы в зависимости от величины индекса массы тела и сочетания со «стандартным» (СО) или «метаболически здоровым» (МЗО) ожирением, определить в пределах этих групп наличие и характер связи исследованных параметров

(a-d) с дифференцировкой карцином эндометрия и стадией опухолевого процесса.

## Материалы и методы

В исследование были включены больные РЭ (число которых варьировало от 70 до 110 в зависимости от использованного метода) со средним возрастом  $60.4 \pm 0.9$  года и средним индексом массы тела, ИМТ  $32.7 \pm 0.7$ . Подавляющее число (87%) больных находилось в менопаузе, эндометриоидный вариант карциномы эндометрия был выявлен в 78,7% случаев. Сведения о степени дифференцировки опухоли и стадии опухолевого процесса получали из историй болезни в архиве НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, выражая их при необходимости в баллах (от 1 до 3 для дифференцировки в интервале G1 – G3 и от 1 до 6 для стадии от Ia до IIIc по FIGO). У 16% пациенток имелась нормальная масса тела (ИМТ <25.0), у 84% - избыточная.

Для подразделения больных РЭ по принадлежности к стандартному (СО) или «метаболически здоровому» (МЗО) фенотипу ожирения их после 10-12-часового ночного голодания подвергали антропометрии (включая оценку массы тела, роста, расчет ИМТ, измерение окружностей талии и бедер и их соотношения, содержания жира в теле методом биоэлектрического импеданса) и взятию крови из локтевой вены натощак для оценки уровня глюкозы и инсулина (ИФА наборы компании DRG, Германия) в сыворотке. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле D.R.Matthews и соавт. [24]. В сыворотке, полученной из крови, взятой натощак, определяли также уровень общего холестерина, холестерина-ЛПВП и триглицеридов (энзимокolorиметрическим методом, наборы компании «Вектор-Бест», Новосибирск). Женщин с ИМТ  $\geq 25.0$  и  $\geq 30.0$  делили на две группы: СО, когда в соответствии с известными признаками [18] имелись нарушенная толерантность к глюкозе, гипертриглицеридемия, увеличение окружности талии, снижение уровня альфа-холестерина и артериальная гипертензия, и МЗО, когда не отмечалось минимум трех из пяти перечисленных характеристик. Таким образом, речь шла о сравнении интересовавших нас параметров в группе больных с нормальной массой тела, а также со «стандартным» (с проявлениями гормонально-метаболических нарушений) и условно «метаболически здоровым» фенотипом избыточной массы тела.

Исследование лабораторных параметров, характеризовавших состояние генома и системное генотоксическое повреждение, выполняли так, как описано ниже.

## Оценка полиморфных вариантов/генотипов генов *FTO* и *LEPR*

Мононуклеары из взятой натощак венозной крови получали в одноступенчатом градиенте плотности в системе фиколи/верографин («Лимфопреп», Sigma). Выделение ДНК из мононуклеаров производилось с помощью модифицированного соль-хлороформного метода по R. Mullenbach et al. Определение генотипов *LEPR* Gln223Arg (Q223R, с. 668 A>G) и *FTO* rs9939609 T/A (интрон 1-2) осуществлялось в лаб. мол. онкологии Института методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с использованием флуоресцентного красителя SYBR Green I

и термоциклера CFX96 (BioRad). Последовательности использованных праймеров приведены в табл. 1.

ПЦР-смесь содержала 10-50 нг анализируемой ДНК, 1 ед. акт. Taq-полимеразы Thermostar, однократный ПЦР-буфер (рН 8,3), 2,5 мМ MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ каждого нуклеотидтрифосфата, краситель SYBR green I в концентрации 0,2x (исходный раствор 10000x; Molecular Probes) и 0,5 мкМ праймеров в конечном объеме 20 мкл. ПЦР началась с активации фермента (95°C, 10 мин) и содержала 50 циклов (денатурация – 95°C, 10 сек; отжиг 55°C (для FTO) или 65°C (для LEPR), 20 сек; синтез – 72°C, 30 сек.

**Таблица 1.**  
**Последовательности праймеров, использованные для генотипирования полиморфизмов LEPR и FTO**

Праймер	5'-3' последовательность
LEPR Gln223Arg A/G	
LEPR1_223asC	AACTGACATTAGAGGTGACC
LEPR1_223asT	AACTGACATTAGAGGTGACT
LEPR1_223R	ATGTTGTGAATGCTTGTGC
FTO rs9939609 A/T	
FTO rs9939609_asT	AGACTATCCAAGTGCATCACA
FTO rs9939609_asA	AGACTATCCAAGTGCATCACT
FTO rs9939609_F	TCTACTTTATGAGATAATGTCCT

### Оценка длины теломер

Определение относительной длины теломер производилось при помощи количественной ПЦР путем сравнения копийности повторяющихся последовательностей теломеры и гена-рефери, представленного в геноме одной копией (по методу Sawthorn et al. [15]).

Последовательности ДНК теломеры (Tel) и гена-рефери (36B4) амплифицировали при помощи праймеров tel1 (GG TTTTGTAGGGGTGAGGGTGTAGGGTGTAGGGT) и tel2 (TCCCGACTATCCSTATCCSTATCCSTATCCSTATCC TA), а также 36B4u (CAGCAAGTGGGAAGGTGTAATCC) и 36B4d (CCCATTCTATCATCAACGGGTACAA), соответственно. ПЦР в режиме реального времени проводилась на упоминавшемся термоциклере CFX96 (BioRad). Каждая реакционная смесь объемом 20 мкл содержала 1 мкл (10-50 нг) раствора ДНК, 1,0 ед. акт. Taq-полимеразы Thermostar, однократный ПЦР-буфер (рН 8,3), 2,0 мМ MgCl<sub>2</sub>, 200 мкМ каждого из нуклеотидтрифосфатов, 0,3 мкМ прямого и 0,5 мкМ обратного праймеров, SYBR green I в концентрации 0,2x (исходный раствор 10000x; Molecular Probes). ПЦР-реакция начиналась с 10-минутной активации Taq-полимеразы при 95°C; для накопления ПЦР-продукта Tel проводилось 18 циклов амплификации (15 сек при 95°C; 2 мин при 54°C); для накопления ПЦР-продукта 36B4 - 30 циклов (15 сек при 95°C; 1 мин при 58°C). Каждый ПЦР-протокол включал образец-калибратор (представляющий из себя смесь ДНК, выделенной из лейкоцитов 10 здоровых лиц без онкологической патологии), а также четыре последовательные двукратные разведения исследуемого образца ДНК для построения стандартных кривых. Для косвенной оценки длины теломер высчитывалось соотношение T/S (T – telomere, теломера, S – single copy gene, ген-рефери, представленный, как отмечалось, одной копией в геноме), полученное путем деления отношения относительных количеств копий ДНК гена-мишени (Tel) и гена-рефери (36B4) в исследуемом образце на такое же отношение в образце-калибраторе. Значения относительных количеств копий ДНК определялись при помощи построения стандартных кривых.

### Определение ДНК-комет мононуклеаров как параметра, характеризующего системное повреждение ДНК

Процедура включала в себя выделение мононуклеаров из венозной крови по вышеописанному способу, проведение гель-электрофореза отдельных клеток в агарозе и автоматизированную оценку в люминесцентном микроскопе момента хвоста комет и процента ДНК (%ДНК) в хвосте [16] с использованием программы CometScore (TriTek CometScore freeware, <http://autocomet.com/index.php?id=cometscore>). Под хвостом понимается длина трека миграции ДНК от оболочки ядра головы кометы (рис. 1); момент хвоста – это производное длины хвоста и %ДНК хвоста; %ДНК хвоста = 100 - %ДНК в голове кометы (см. [17] и <http://www.cometassayindia.org/definitions.htm>).

Определение содержания 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG) в сыворотке крови больных РЭ как маркера оксидативного повреждения ДНК [32] производилось после ночного голодания иммуноферментным методом с помощью наборов DNA damage ELISA kit (ADI-EKS-350) компании Enzo Life Sciences, дистрибьютор BCM Diagnostics, Москва, Россия.

В целях статистической обработки данных проводилась проверка на нормальность распределения, которая в большинстве случаев позволила воспользоваться параметрическими методами с расчетом среднего арифметического и ошибки средней с помощью программ Statistica для Windows, v.8 и SigmaPlot. При оценке связей отдельных параметров применялся коэффициент ранговой корреляции по Spearman. При оценке достоверности различий и связей использовался уровень значимости с величиной p не менее 0.05.

### Результаты и обсуждение

Реже встречающийся (по нашим ранее полученным данным) у больных РЭ в сравнении со здоровыми женщинами и ассоциированный с риском развития этой опухоли полиморфный вариант AA гена рецепторов лептина (*Gln223Arg*) [5], как оказалось, относительно менее часто выявляется у пациенток с МЗО (и нормальной массой тела), чем при сочетании рака эндометрия и СО. В то же время, тенденция к худшей дифференцировке опухоли и более продвинутой стадии опухолевого процесса при носительстве генотипа AA была (по отношению к носительству генотипа GG) у больных с МЗО более выраженной в сравнении с пациентками со «стандартным» ожирением (табл. 2), подтверждая нередко высказываемое мнение о неполном в различных ситуациях совпадении факторов онкологического риска и течения заболевания/прогноза. Напротив, генотип AA ассоциированного с ожирением гена *FTO* (*fat mass and obesity-associated*), rs9939609 – а именно связью с ожирением объясняется умеренное увеличение риска возникновения РЭ у носительниц этого генотипа [22] – более часто выявлялся у больных с СО (в 36.0% случаев), а не с МЗО (в 23.1%), в то время как более редкий полиморфный вариант этого гена (TT) встре-

чался относительно чаще у больных РЭ с МЗО, чем с СО (отношение ТТ/АА, соответственно, 1,16 и 0,50); в дополнение, средний балльный показатель продвинутой клинической стадии в случае МЗО был у носителей генотипа ТТ более низок (1,93±0,28), чем у больных с СО (2,79±0,37, р 0,06).

При оценке проявлений системного повреждения ДНК не удалось обнаружить каких-либо достоверных отличий между больными РЭ с СО и МЗО по таким параметрам как момент хвоста комет и %ДНК в хвосте; в группе с СО была отмечена тенденция (по коэффициенту ранговой корреляции) к связи с худшей дифференцировкой, но с менее продвинутой стадией, а в группе с МЗО – к той же более низкой стадии (табл. 3). При определении уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови 87 больных РЭ (1,01±0,04 нг/мл) как еще одного маркера генотоксического системного повреждения различий между группой больных с СО (1,00±0,08 нг/мл) и с МЗО (0,94±0,06 нг/мл) обнаружить не удалось; некоторые различия между этими двумя группами были найдены по коэффициентам ранговой корреляции концентрации 8-OHdG с дифференцировкой опухоли (0,03 при СО и

0,34 при МЗО), но не со стадией заболевания (соответственно, -0,05 и 0,09).

Длина теломер в мононуклеарах больных РЭ, как показателя целостности генома, демонстрировала по величине T/S (см. раздел «Материалы и методы») тенденцию к постепенному снижению по мере увеличения ИМТ (0,95±0,10 при ИМТ <25,0, 0,83±0,08 при ИМТ 25,0-29,9 и 0,79±0,04 при ИМТ ≥30,0), что соответствует наблюдениям на других группах женщин с избыточной массой тела [26]. При этом, хотя по средним значениям величины T/S различий между всей группой больных раком эндометрия (0,83±0,03; n=110), больными с СО (0,81±0,05; n=66) и МЗО (0,79±0,05; n=26) найти не удалось, связи этого параметра, соответственно, с дифференцировкой опухоли (r -0,09 и -0,223) и стадией процесса (r -0,216 и 0,323) выглядели у больных с различными фенотипами ожирения по-разному, тяготея к лучшей дифференцировке, но более продвинутой стадии при МЗО.

Суммация основных полученных в работе результатов с акцентом на их особенности у больных раком эндометрия со «стандартным» и «метаболически здоровым» вариантом ожирения представлена в табл. 4. На основании этих све-

**Таблица 2. Частота выявления полиморфных вариантов гена LEPR Gln223Arg и их связь с дифференцировкой и клинической стадией эндометриальных карцином у больных с различными фенотипами ожирения**

Генотип	Параметр	Группа больных РЭ		
		Все (110) <sup>1</sup>	с СО (66)	с МЗО (26)
GG	Частота генотипа, %	32,7	31,8	38,5
	Дифференцировка, усл. баллы	1,69±0,13	1,76±0,18	1,40±0,22
	Стадия, усл. баллы	2,61±0,28	2,89±0,48	2,15±0,31
GA	Частота генотипа, %	42,7	42,4	38,5
	Дифференцировка, усл. баллы	1,75±0,10	1,54±0,13	2,00±0,17
	Стадия, усл. баллы	2,37±0,14	2,44±0,20	2,25±0,09
AA	Частота генотипа, %	24,5	25,8	23,0
	Дифференцировка, усл. баллы	1,84±0,12	1,88±0,17	1,83±0,17
	Стадия, усл. баллы	2,65±0,30	2,44±0,34	2,75±0,70
Отношение частот AA/GG		0,75	0,81	0,60 <sup>2</sup>

Примечания: 1. В скобках число наблюдений (у 16 больных индекс массы тела был в пределах нормы, ИМТ <25,0; в группах «стандартного» /СО/ и «метаболически здорового» ожирения /МЗО/ он был ≥25,0). 2. В группе больных с нормальной массой тела (ИМТ <25,0) отношение частоты носительства генотипов AA и GG также равнялось 0,60.

**Таблица 3. Параметры, характеризующие состояние комет мононуклеаров, и их корреляция с дифференцировкой опухоли и стадией заболевания у больных раком эндометрия с СО и МЗО фенотипом ожирения**

Параметр	Все (70)	СО (44)	МЗО (18)
Момент хвоста комет, усл.ед.	3,63±1,54	3,69±2,28	4,56±2,18
Ранговая корреляция с дифференцировкой опухоли	0,172	0,251	0,042
Ранговая корреляция с клинической стадией процесса	-0,194	-0,211	-0,214
ДНК в хвосте комет, %	5,82±1,53	6,14±2,70	6,55±1,89
Ранговая корреляция с дифференцировкой опухоли	0,151	0,178	0,134
Ранговая корреляция с клинической стадией процесса	-0,214	-0,260	-0,313

**Таблица 4. Связи между исследованными параметрами и клинко-морфологическими особенностями рака эндометрия у больных с различными фенотипами ожирения**

Параметры	Больные с СО	Больные с МЗО
Полиморфные варианты гена рецепторов лептина ( <i>LEPR</i> , <i>Gln223Arg</i> )	Генотип AA выявляется относительно более часто, чем у больных с МЗО	Генотип AA в сравнении с носительством генотипа GG демонстрирует тенденцию к худшей дифференцировке и стадии процесса
Полиморфные варианты гена <i>FTO</i> ( <i>rs 9939609</i> )	Клиническая стадия РЭ у носительниц генотипа ТТ оказалась более продвинута, чем у больных с МЗО	Генотип AA выявляется реже, а генотип ТТ – чаще, чем у больных с СО
Исследование комет мононуклеаров (момент хвоста и %ДНК в хвосте)	Тенденция к связи с худшей дифференцировкой, но с менее продвинутой стадией процесса	Тенденция к связи с менее продвинутой стадией процесса
Уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OHdG)	Нет связи ни с дифференцировкой, ни со стадией заболевания	Тенденция к корреляции с более низкой (худшей) дифференцировкой
Длина теломер мононуклеаров (маркер целостности генома)	По средним данным (параметр T/S) нет различий с группой МЗО	Тенденция к корреляции с лучшей дифференцировкой, но и с более продвинутой стадией процесса

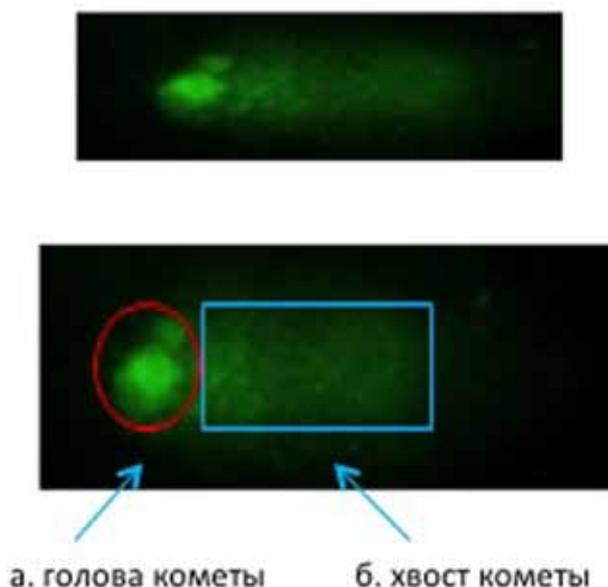


Рис. 1. Пример повреждения ДНК в мононуклеаре, регистрируемого методом комет

дений можно заключить, что более продвинутая стадия заболевания у больных раком эндометрия с СО, продемонстрированная нами в более ранней работе [2], могла быть из всех изученных показателей сопряжена лишь с носительством генотипа ТТ гена *FTO* (*fat mass and obesity-associated*), *rs9939609*, в то время как худшая дифференцировка опухоли у больных со «стандартным» ожирением сочеталась с признаками системного генотоксического повреждения, оценивавшегося в комет-тесте.

Тем не менее, несколько исследованных маркеров демонстрировали тенденцию к сочетанию с более низкой дифференцировкой опухолевой ткани у больных не с СО, а с «метаболически здоровым» ожирением (носительство генотипа AA гена *LEPR*, *Gln223Arg*; уровень 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови). Возможно, это указывает на тот факт, что не менее важными являются как простое наличие избыточной массы тела (см. в этом отношении

собственные результаты оценки длины теломер и работу [26]), так и отсутствие одинаковой направленности связей с дифференцировкой и стадией заболевания (табл. 4), а также сложности, которые отмечаются при попытках обнаружения генотоксических повреждений у больных ожирением по сравнению с больными явным сахарным диабетом [6, 9, 30].

В завершение следует отметить, как минимум, три заслуживающих внимания момента. Длина теломер в мононуклеарах исследовалась в настоящей работе методом ПЦР [15], который применительно к этому параметру иногда подвергается обсуждению, признаваясь несколько менее точным (чем иммуноблотинг), но, в то же время, не столь трудоемким и позволяющим оценивать немалое число проб [3]. Далее, хотя риск развития РЭ у женщин с избыточной массой тела нередко (и, в определенной степени, справедливо) рассматривается как следствие усиленной продукции эстрогенов [19], отмеча-

ется, что повышение этого риска может определяться и иными факторами [14]. При этом публикации, оценивавшие эстрогенимию раздельно при «стандартном» и «метаболически здоровом» ожирении, по сути, отсутствуют: лишь в нашей недавней работе определение эстрадиола и эстрона в сыворотке крови не выявило каких-либо различий между больными РЭ с СО и МЗО: (соответственно,  $44,9 \pm 5,6$  и  $43,0 \pm 6,6$  пг/мл эстрадиол и  $74,4 \pm 5,7$  и  $71,4 \pm 5,7$  пг/мл эстрон) [13]. Наконец, увеличивающееся, благодаря, в первую очередь, молекулярно-биологическим и иммуноэндокринологическим исследованиям, число типов рака эндометрия [10, 25, 27] ставит вопрос о тех, ассоциированных с этими изменениями медиаторах, которые могут опосредовать связь эндометриального канцерогенеза с различными фенотипами ожирения и, как следствие, нуждаются в изучении.

*Благодарности: РФФИ (грант 15-04-00384), к.м.н. Д.А.Васильеву, С.А.Малышевой и сотрудникам онкогинекологического отделения (рук. – проф. И.В.Берлев) НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова за содействие при проведении этого исследования*

#### ЛИТЕРАТУРА

- Берштейн Л. М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани // *Вопр. онкол.* – 2012. – Т.58. – №4. – С. 464-472.
- 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.
- Методические рекомендации по определению физиологического резерва спортсмена на основе изучения теломеразной активности и длины теломер. М., 2013. – 33с. <http://csp-athletics.ru/images/doc/metod/gen/metod-gen-04-02.pdf>.
- Соболева Н.П., Руднев С.Г., Николаев Д.В., Стерликов С.А. Биоимпедансный скрининг населения России в центрах здоровья: распространенность избыточной массы тела и ожирения // *Российский мед. журнал.* – 2014. – N4. – С.4-13.
- Улыбина Ю.М., Имянитов Е.Н., Васильев Д.А., Берштейн Л.М. Полиморфные маркеры генов, определяющих нарушения жирового обмена и инсулинорезистентность, у онкологических больных // *Мол. биология.* – 2008. – Т. 42. – С.947-956.
- Al-Aubaidy HA, Jelinek HF. Oxidative DNA damage and obesity in type 2 diabetes mellitus // *Eur J Endocrinol.* – 2011. – Vol.164(6). – P.899-904.
- Barrett JH, Iles MM, Dunning AM, Pooley KA. Telomere length and common disease: study design and analytical challenges // *Hum Genet.* – 2015. – Vol. 134(7). – P.679-689.
- Berezina A, Belyaeva O, Berkovich O et al. Prevalence, Risk Factors, and Genetic Traits in Metabolically Healthy and Unhealthy Obese Individuals // *Biomed Res Int.* – 2015. – 2015:548734.
- Berstein L. Insulinemia, heterogeneity of obesity and the risk of different types of endometrial cancer: existing evidence // *Expert Rev Endocrinol. Metabol.* – 2016. – Vol. 11(1). – P.51-64.
- Berstein L.M. Renovated (nondual) approach to endometrial cancer typing: endocrine and inflammatory issues // *Future Oncol.* – 2017. – Vol. 13(2). – P. 109-112.
- Berstein L.M., Iyevleva A.G., Mukhina M.S. et al. Features of omental adipose tissue in endometrial cancer patients with 'standard' or 'metabolically healthy' obesity: associations with tumor process characteristics // *SpringerPlus.* – 2016. – Vol. 5: 1900. – P.1-8.
- Berstein L.M., Kvatchevskaya J.O., Poroshina T.E. et al. Insulin resistance, its consequences for the clinical course of the disease, and possibilities of correction in endometrial cancer // *J Cancer Res Clin Oncol.* – 2004. – Vol.130(11). – P.687-693.
- Berstein L.M., Poroshina T.E., Turkevich E.A. et al. Features of endometrial cancer in patients with 'metabolically healthy' versus 'standard' obesity: The decreasing frequency of metabolically healthy obesity // *Future Sci. Open Access.* – 2015. – Vol. 1(4); DOI 10.4155/fso.15.68.
- Brinton LA, Trabert B, Anderson GL et al. Serum Estrogens and Estrogen Metabolites and Endometrial Cancer Risk among Postmenopausal Women // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2016. – Vol.25(7). – P.1081-1089.
- Cawthon RM. Telomere measurement by quantitative PCR // *Nucleic Acids Res.* – 2002. –Vol. 30(10). – e47.
- Chaubey RC. Computerized image analysis software for the comet assay // *Methods Mol Biol.* – 2005. – Vol. 291. – P.97-106.
- Duez P, Dehon G, Kumps A, Dubois J. Statistics of the Comet assay: a key to discriminate between genotoxic effects// *Mutagenesis.* – 2003. – Vol. 18(2). – P.159-166.
- Esposito K., Chiodini P., Capuano A. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis // *Endocrine.* – 2014. – Vol. 45 (1). – P. 28-36.
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11(12). – P.1531-1543.
- Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F. et al. Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? // *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.* – 2004. – Vol. 89(6). – P.2569-2575.
- Kelly T, Yang W, Chen CS. et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030 // *Int J Obes (Lond).* – 2008. – Vol. 32(9). – P.1431-1437.
- Lurie G, Gaudet MM, Spurdle AB, et al. The obesity-associated polymorphisms FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 and endometrial cancer risk in non-Hispanic white women // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6(2). – e16756.
- Mathew H, Farr OM, Mantzoros CS. Understanding metabolically unhealthy normal weight or metabolically healthy obese patients // *Metabolism.* – 2016. – Vol. 65(1). – P.73-80.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concen-

- trations in man // *Diabetologia*. – 1985. – Vol. 28(7). – P.412-419.
25. McConechy MK, Ding J, Cheang MC et al. Use of mutation profiles to refine the classification of endometrial carcinomas // *J Pathol*. – 2012. – Vol.228(1). – P.20-30.
  26. Mundstock E, Sarria EE, Zatti H. et al. Effect of obesity on telomere length: Systematic review and meta-analysis // *Obesity (Silver Spring)* – 2015. – Vol.23(11). – P.2165-2174.
  27. Murali R, Soslow RA, Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types // *Lancet Oncol*. – 2014. – Vol.15(7). – e268-278.
  28. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity // *Clin Sci (Lond)*. – 2016. – Vol. 130(12). – P.943-986.
  29. Sheikh M.A., Althouse A.E., Freese K.E. et al. USA Endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? // *Future Oncol*. – 2014. – Vol. 10. – P. 2561-2568.
  30. Song F, Jia W, Yao Y. et al. Oxidative stress, antioxidant status and DNA damage in patients with impaired glucose regulation and newly diagnosed Type 2 diabetes // *Clin Sci (Lond)*. – 2007. – Vol.112(12). – P.599-606.
  31. Tercjak M, Luczyński W, Wawrusiewicz-Kurylonek N, Bossowski A. The role of FTO gene polymorphism in the pathogenesis of obesity // *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. – 2010. – Vol. 16(2). – P. 109-113.
  32. Valavanidis A, Vlachogianni T, Fiotakis C. 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG): A critical biomarker of oxidative stress and carcinogenesis // *J Environ Sci Health (C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev.)* - 2009. – Vol. 27(2). – P.120-139.

Поступила в редакцию 18.11.2016 г.

*L.M.Berstein, A.G.Iyevleva, T.E.Poroshina,  
I.M.Kovalenko*

### **Comparative features of endometrial cancer patients with “standard” and “metabolically healthy” obesity: genetics and genotoxicity**

N.N.Petrov Research Institute of Oncology  
St.Petersburg

**Background and Aims:** Obesity is a known risk factor for endometrial cancer (EC), but connections of this tumor with different obesity phenotypes (namely ‘standard’, SO /characterized by insulin resistance/ or ‘metabolically healthy’, MHO) were studied so far extremely rarely. The task of this study was to evaluate the role of genetic and genotoxic component in this issue.

**Methods and Results:** In 70-110 (depending on the method used) mainly postmenopausal EC patients was found that: a) The genotypes of leptin receptor (Gln223Arg) or FTO, *fat mass and obesity associated* (rs 9939609) genes are discovered in SO and MHO groups with different frequency; b) No differences exist between EC patients with SO or MHO in regard of such parameters like the tail moment and tail DNA% in comets of mononuclear cells, as well as in serum level of 8-hydroxy-2deoxyguanosine (8-OHdG) and in mononuclears' telomeres length; c) In patients with EC combined with SO, TT genotype of the FTO gene correlates with a more advanced clinical stage of the disease, while comets characteristics - with a worse tumor differentiation; d) In EC patients with MHO, poorly differentiated carcinomas are combined more often with genotype AA of leptin receptor gene presence and with a trend to higher 8-OHdG blood level, while a more advanced clinical stage and (at the same time) a better tumor differentiation - with telomeres length.

**Conclusions:** The parameters that delineate a genome state and a degree of systemic DNA damage, can differ by their characteristics in EC patients with SO and MHO and not rarely are associated in various ways with clinical and morphological features of the tumor process in the two studied obesity phenotypes. Subsequently, there are grounds to study these issues taking into account the renovated classification of molecular biological types of endometrial cancer.

**Key words:** endometrial cancer, differentiation, clinical stage, obesity, phenotypes, genome, systemic DNA damage