

*Л.М. Берштейн<sup>1</sup>, А.Г. Иевлева<sup>1</sup>, А.О. Иванцов<sup>1</sup>, Д.А. Васильев<sup>1</sup>, М.А. Клещев<sup>1</sup>,  
Т.Е. Порошина<sup>1</sup>, И.М. Коваленко<sup>1</sup>, А.Р. Венина<sup>1</sup>, И.В. Берлев<sup>1,2</sup>*

## Современные молекулярно-биологические типы рака эндометрия: сравнительная эндокринная и провоспалительно-прогенотоксическая характеристика

<sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ,  
<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России,  
Санкт-Петербург

**Цели и задачи:** Задача работы сводилась к сопоставлению особенностей гормонально-метаболического статуса, набора провоспалительных и противовоспалительных маркеров, а также факторов, ассоциированных с повреждением ДНК/целостностью генома, у больных раком эндометрия (РЭ), подразделенных на основании современной молекулярно-биологической классификации, выделяющей четыре типа этой опухоли.

**Материалы и методы:** К работе привлекался материал от нелеченых больных РЭ, число которых варьировало в зависимости от использованного метода. Средний возраст больных был близок 60 годам, и около 90% их находилось в постменопаузе. При оценке провоспалительных и противовоспалительных факторов (уровня цитокинов ИЛ-6 и ФНО, миокина миостатина и адипокина префиллина /Pref-1/, соотношения нейтрофилов/лимфоцитов в крови) использовали ELISA и гематологический анализ, а при изучении экспрессии мРНК липоксигеназ («провоспалительной» *alox5* и «антивоспалительной» *alox15*) в собранной во время операции жировой ткани большого сальника — метод ПЦР в режиме реального времени. Кроме того, исследовали момент хвоста и %ДНК в хвосте комет мононуклеаров, уровень в циркуляции 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и длину теломер мононуклеаров как, соответственно, показателей повреждения и целостности ДНК и генома.

**Результаты и заключение:** По полученным данным, различия между заболевшими РЭ женщинами определяются не только склонностью к избыточной массе тела или отсутствием таковой, но и принадлежностью новообразования к тому или иному молекулярно-биологическому типу, установленному на основании генетического и иммуногистохимического анализа опухолевой ткани. В совокупности это может свидетельствовать об определенной специфике стимулов, приводя-

щих к развитию конкретных вариантов рака тела матки.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, молекулярно-биологические типы, эндокринные факторы, легкое хроническое воспаление, повреждение ДНК, целостность генома

Рак эндометрия относится к числу новообразований с достаточно быстро нарастающей (в особенности, с начала нынешнего столетия [1, 2]) распространенностью, что нередко связывается с приобретшей мировые масштабы эпидемией метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и, в первую очередь, ожирения [1, 2, 3, 4, 5].

Прорывным событием в истории развития представлений о природе рака эндометрия стали достижения последних 5-7 лет, приведшие к смене дуалистической парадигмы (традиционно делившей это заболевание на два типа [6, 7, 8, 9 и др.]) и закончившиеся к настоящему моменту описанием, минимум, четырех его молекулярно-биологических типов, включая случаи с мутацией в опухоли гена ДНК полимеразы-эpsilon (POLE), признаками дефекта репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair deficient, MMR-D), экспрессией онкобелка p53 и с отсутствием перечисленных признаков в ткани новообразования (WCMP, т.е. без характерного молекулярного профиля) [9, 10, 11, 12, 13, 14]. Быстрое накопление подобной информации привело к отставанию в изучении опухоли и самих больных с перечисленными типами рака эндометрия в других, несомненно, важных направлениях, что нуждается в оправданных коррективах.

В соответствии со сказанным, задача настоящей работы сводилась к сопоставлению особенностей гормонально-метаболического статуса (чему нами уже частично уделялось внимание [15]), набора провоспалительных/антивоспалительных маркеров и факторов, ассоциированных с повреждением ДНК/целостностью генома, у больных РЭ, подразделенных на основании современной и методически относительно более

доступной (чем ранее [10]) молекулярно-биологической классификации, выделяющей, как только что упоминалось, четыре типа этой опухоли [13, 14]. Следует при этом, имея в виду системное прогенотоксическое повреждение и взаимоотношения факторов и контрфакторов легкого хронического воспаления, отметить, что хотя определенные аспекты этой проблемы подвергались изучению при раке тела матки (см [16, 17, 18]), включая, в том числе, такой параметр как соотношение числа нейтрофилов и лимфоцитов (NLR) в крови [19]), некоторые заключения отличались своеобразием и, отчасти, парадоксальностью — например, когда это касалось эффекта нестероидных противовоспалительных препаратов [20, 21], а сопоставления в этом отношении на уровне обновленных молекулярно-биологических типов РЭ ранее никем не проводились.

### Материалы и методы

К работе привлекался материал от ранее нелеченых (treatment-naive) больных РЭ, число которых варьировало в зависимости от использованного метода. Средний возраст больных был близок 60 годам, и около 90% их находилось в постменопаузе.

Основные методологические подходы к исследованию гормонально-метаболических параметров, носительства полиморфных вариантов генов FTO, rs 9939609, имеющих связь с ожирением, и эстрогенсинтезы (ароматазы) CYP19A1, а также к анализу депарафинизированных блоков полученной в результате хирургического вмешательства ткани карцином эндометрия от тех же больных (что позволяло произвести поиск hot-spot мутаций POLE, оценить ИГХ-экспрессию p53 и MMR-белков /MLH1,MSH2, MSH6 и PMS2/ и отнести каждый конкретный случай к тому или иному молекулярно-биологическому типу новообразования), представлены в предыдущих публикациях [5, 15, 18, 22]. При этом MMR-стабильные (MMR-S) и MMR-дефицитные случаи разграничивали в соответствии с рекомендациями Stelloo et al., 2017 [23].

При оценке прямых или косвенных провоспалительных и противовоспалительных факторов (уровня цитокинов ИЛ-6 и ФНО, миокина миостатина и адипокина префилина /преадипоцитарного фактора-1, Pref-1/, соотношения нейтрофилов/лимфоцитов в крови) использовали иммуноферментный и гематологический анализ [19, 24], а при изучении экспрессии мРНК липоксигеназ («провоспалительной»

alox5 и «антивоспалительной» alox15 [25, 26]) в собранной во время операции жировой ткани большого сальника — метод ПЦР в режиме реального времени. Момент хвоста и %ДНК в хвосте комет мононуклеаров (с привлечением «гель-электрофореза одиночных клеток» на основе программы CometScore (TriTek CometScore freeware), уровень в циркуляции маркера оксидативной «деструкции» ДНК 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина, 8-OH-dG (по данным ИФА-анализа), длина теломер мононуклеаров (на основе количественной ПЦР) как показателя повреждения и целостности, соответственно, ДНК и генома оценивались в соответствии с ранее упоминавшимися методами [18, 27, 28].

Статистическая обработка параметров гормонально-метаболического статуса, генетических и иммуногистохимических маркеров, характеризующих ткань карцином эндометрия, производилась там, где это было необходимо, параметрическими и непараметрическими методами с использованием показателя наименее значимого различия по Фишеру (Fisher's least significant difference, LSD тест) при одностороннем дисперсионном анализе (one-way ANOVA) и критерия Колмогорова-Смирнова.

### Результаты

О выявленных особенностях состояния гормонально-метаболического статуса у женщин с отдельными молекулярно-биологическими типами рака эндометрия (что частично обсуждалось в предыдущей работе [15]) наглядное представление дает табл. 1. По полученным данным, вполне очевидно, что различия между заболевшими женщинами определяются не только склонностью к избыточной массе тела или отсутствием таковой, но и отнесением новообразования к тому или иному типу, установленному на основании генетического и иммуногистохимического анализа опухолевой ткани, что в совокупности может свидетельствовать об определенной специфике стимулов, приводящих к развитию конкретных вариантов карцином эндометрия.

При сопоставлении различными способами (ИФА, клинический анализ крови, экспрессия мРНК двух липоксигеназ, ассоциированных с метаболизмом жирных кислот/образованием простаноидов) и в различных субстратах (циркуляция и жировая ткань) провоспалительного/антивоспалительного статуса у обследованного контингента больных РЭ удалось установить

**Таблица 1. Суммация основных сведений о возрасте и состоянии эндокринной сферы у не подвергавшихся лечению женщин в момент выявления у них одного из четырех типов рака эндометрия (РЭ) в соответствии с классификацией Talhouk et al. [14]**

Молекулярно-биологический тип карцином эндометрия	Гормонально-метаболические и ассоциированные с ними особенности больных
С мутацией гена POLE	Ниже средний возраст, величина индекса массы тела (ИМТ) и частота явного и семейного диабета; тенденция к более высокой концентрации эстрадиола в крови и, соответственно, носительству более «активных» вариантов полиморфизмов эстрогенсинтезы (ароматазы), т.е. CYP19A1
С дефектом репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-D)	Менархе в более старшем возрасте, чем в группе с РЭ без характерного молекулярного профиля (WCMP)
С гиперэкспрессией p53	Старше возраст (за счет группы с ИМТ <30.0); реже семейный диабет и носительство «активного» полиморфизма гена ароматазы (CYP19A1)
Без характерного молекулярного профиля новообразования (WCMP)	Нет отличий между подгруппами больных с ИМТ >30.0 и <30.0 по уровню эстрадиола, тестостерона и инсулина, несмотря на повышение в первой подгруппе отношения лептин/адипонектин. Как и в объединенной группе с позитивной и умеренной экспрессией p53, индекс пролиферации Ki-67 в опухолевой ткани достоверно выше в подгруппе с ИМТ <30.0

несколько особенностей (табл. 2, 3, 4 и рис.1). В частности, были выявлены различия между провоспалительными маркерами интерлейкином-6 (ИЛ-6) и фактором некроза опухолей (ФНО), которые противоположным образом характеризовали объединенную группу больных с позитивной и умеренной экспрессией онкобелка p53 в опухолевой ткани. Противоположные свойства оказались присущи в этом отношении и хемокинам префилину и миостатину на примере типа РЭ с гиперэкспрессией p53 (табл. 2), С другой стороны, соотношение нейтрофилы/лимфоциты крови (характеризующее склонность к активации легкого хронического воспаления [19]) оказалось наиболее низким при сочетании у больных гиперэкспрессирующих p53 карцином эндометрия с избыточной массой тела (табл. 3),указывая на возможность существования подвариантов у этого, как обычно полагают, неблагоприятного типа опухоли. Наконец, было установлено, что типу РЭ, характеризующемуся мутацией в опухоли гена POLE, свойственны не только кажущаяся неожиданной более высокая (чем в группе p53+) экспрессия в жировой ткани «провоспалительной» липоксигеназы Alox5 (табл. 4), но и заметно отличающееся в большую сторону от других типов РЭ отношение Alox15 («антивоспаление»)/Alox5 («воспаление») (рис.1), указывая на необходимость не раздельной оценки разнонаправленных стимулов, а учета их суммарного баланса.

Такое заключение отчасти приложимо и к описанию данных в отношении маркеров системного повреждения ДНК/целостности генома, где типу с гиперэкспрессией p53 неожиданно оказались характерны не только наиболее низкое значение показателя повреждения ДНК — уровня 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина в сыворотке крови, но и характеристики «защиты генома» — длины теломер мононуклеаров (табл. 5), оправдывая взвешенность подхода при сравнительной оценке отдельных типов карцином эндометрия на основе изучаемых параметров.

### Обсуждение

Результаты, представленные в настоящей статье, частично восполняют пробел, возникший после недавнего «перехода» в оценке рака тела матки как опухоли, представленной лишь двумя типами, к мнению о том, что это новообразование существует в более «многомерном пространстве» [1, 9, 10, 11, 12, 31]. Действительно, на основании генетического анализа, а затем и его сочетания с иммуногистохимическим исследованием опухолевой ткани [10, 13, 14] в настоящее время, как уже говорилось, принято выделять четыре молекулярно-биологических типа рака эндометрия, а к числу следующих из этого «пробелов» может быть отнесена заметная нехватка сведений, сравнительно характеризующих упомянутые типы и заболевающих ими женщин, в том числе, с тех позиций,

**Таблица 2. Результаты оценки провоспалительных и антивоспалительных маркеров в сыворотке крови у больных с различными молекулярно-биологическими типами рака эндометрия**

Маркер	Параметр	Типы новообразования/группы больных					Все больные
		С мутацией гена POLE	С дефектом репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-D)	С позитивной экспрессией p53	Объединенная группа с позитивной и умеренной экспрессией p53	Без характерного молекулярного профиля опухоли (WCMP)	
ИЛ-6, пг/мл	n	6	31	5	13	31	76
	M±m	22,21±13,36	4,93±2,41	5,58±2,92	3,33±1,23 <sup>1)</sup>	1,90±0,37 <sup>1)</sup>	4,74±1,51
ФНО, пг/мл	n	6	31	5	13	31	76
	M±m	0,23±0,04	0,24±0,02	0,22±0,04	0,19±0,02 <sup>2)</sup>	0,26±0,02 <sup>2)</sup>	0,24±0,01
Префилин, нг/мл	n	8	37	7	14	58	117
	M±m	0,224±0,059	0,205±0,017	0,177±0,037 <sup>3)</sup>	0,195±0,026	0,208±0,026	0,206±0,015
Миостатин, нг/мл	n	8	36	7	14	58	116
	M±m	1,479±0,267	1,502±0,143	2,211±0,593 <sup>4)</sup>	1,913±0,318	1,537±0,119	1,568±0,086

Примечания: <sup>1)</sup> различие между группами по показателю наименее значимого различия по Фишеру (one-way ANOVA): тенденция, p=0.07

<sup>2)</sup> различие между группами по показателю наименее значимого различия по Фишеру (one-way ANOVA) достоверно, p<0.05

<sup>3)</sup> наименьшая средняя концентрация этого параметра среди всех групп с учетом критерия Колмогорова-Смирнова (и, соответственно, меньшие шансы на связь с антивоспалительным профилем [29])

<sup>4)</sup> наибольшая средняя концентрация этого маркера, указывающая на возможность позитивной связи с провоспалительным профилем [30]

**Таблица 3. Соотношение нейтрофилы/лимфоциты (NLR, M±m) в крови больных с различными молекулярно-биологическими типами рака эндометрия с учетом величины индекса массы тела (ИМТ)**

Подгруппа	Параметр	Типы новообразования/группы больных					Все больные
		С мутацией гена POLE	С дефектом репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MMR-D)	С позитивной экспрессией p53	Объединенная группа с позитивной и умеренной экспрессией p53	Без характерного молекулярного профиля опухоли (WCMP)	
Все	n	12	78	12	36	112	238
	M±m	2,672±0,406 <sup>1)</sup>	2,326±0,131	2,125±0,217 <sup>2)</sup>	2,251±0,147	2,235±0,096	2,289±0,069
С ИМТ <30.0	n	9	26	5	16	44	95
	M±m	2,653±0,482	2,552±0,184	2,480±0,372	2,425±0,230	2,126±0,139	2,343±0,101
С ИМТ >30.0	n	3	52	7	20	68	143
	M±m	2,727±0,918	2,214±0,172	1,871±0,238 <sup>2)</sup>	2,113±0,189	2,305±0,130	2,254±0,093

Примечания: <sup>1)</sup> самое высокое среднее значение NLR, сочетающееся с наибольшим индивидуальным разбросом

<sup>2)</sup> Наиболее низкая величина NLR, ассоциированная с повышением ИМТ (что не было свойственно больным с опухолями типа WCMP или с мутацией POLE)

**Таблица 4. Экспрессия мРНК липоксигеназ (Alox5, ассоциированной с воспалением, и Alox15 — с противодействием воспалению [25, 26]) в жировой ткани большого сальника больных с различными молекулярно-биологическими типами рака эндометрия**

Липоксигеназа	Параметр	Типы новообразования/группы больных					Все больные
		POLE	MMR-D	p53 posit	P53 posit + mod	WCMP	
Alox5 (2 <sup>-delta</sup> Ct)	n	2	12	3	9	20	43
	M±m	0,113±0,012	0,196±0,037	0,052±0,014 <sup>1)</sup>	0,097±0,020	0,149±0,033	0,151±0,021
Alox15 (2 <sup>-delta</sup> Ct)	n	2	12	3	9	20	43
	M±m	0,704±0,643 <sup>2)</sup>	0,654±0,169	0,524±0,253	0,304±0,101	0,625±0,193	0,569±0,174

Примечание: <sup>1)</sup> наиболее низкая величина, характеризующая эту группу неожиданным образом (см. «Обсуждение»)

<sup>2)</sup> наиболее высокий уровень экспрессии, соответствующий заключению по данным, представленным на рис. 1.

**Таблица 5. Маркеры системного повреждения ДНК в сыворотке (8-OHdG) и мононуклеарах крови (кометы) и целостности генома (длина теломер мононуклеаров) у больных с различными типами рака эндометрия**

Маркер	Параметр	Типы новообразования/группы больных					Все больные
		POLE	MMR-D	p53 posit	P53 posit + mod	WCMP	
8-OHdG, нг/мл	n	6	31	5	13	31	76
	M±m	0,857±0,028 <sup>1)</sup>	0,758±0,038	0,542±0,135	0,648±0,071	0,727±0,043 <sup>1)</sup>	0,749±0,025
длина хвоста комет <sup>2)</sup>	n	----3)	6	2	6	16	28
	M±m		9,33±3,17	2,81±1,89	6,92±4,28	14,70±5,66	11,88±3,14
% ДНК в хвосте	n	----3)	6	2	6	16	28
	M±m		5,91±2,37	1,54±1,15	3,26±2,04	6,40±2,19	5,62±1,27
момент хвоста <sup>2)</sup>	n	----3)	6	2	6	16	28
	M±m		2,00±0,94	0,27±0,20	1,56±1,34	4,89±2,46	3,56±1,53
% комет	n	----3)	6	2	6	16	28
	M±m		32,66±10,34	12,50±9,50	20,33±10,11	25,07±7,04	26,07±8,72
Длина теломер (T/S)	n	2	19	2	9	34	64
	M±m	0,842±0,169	0,898±0,115	0,702±0,063 <sup>4)</sup>	0,881±0,110	0,772±0,038	0,836±0,043 <sup>4)</sup>

Примечания: <sup>1)</sup> различие между группами по показателю наименее значимого различия по Фишеру (one-way ANOVA) достоверно, p<0.05; <sup>2)</sup> в условных единицах; <sup>3)</sup>нет данных; <sup>4)</sup>наименьшая среди всех сравниваемых подгрупп длина теломер, достоверно (p<0.05) уступающая ее величине в группе «Все больные»

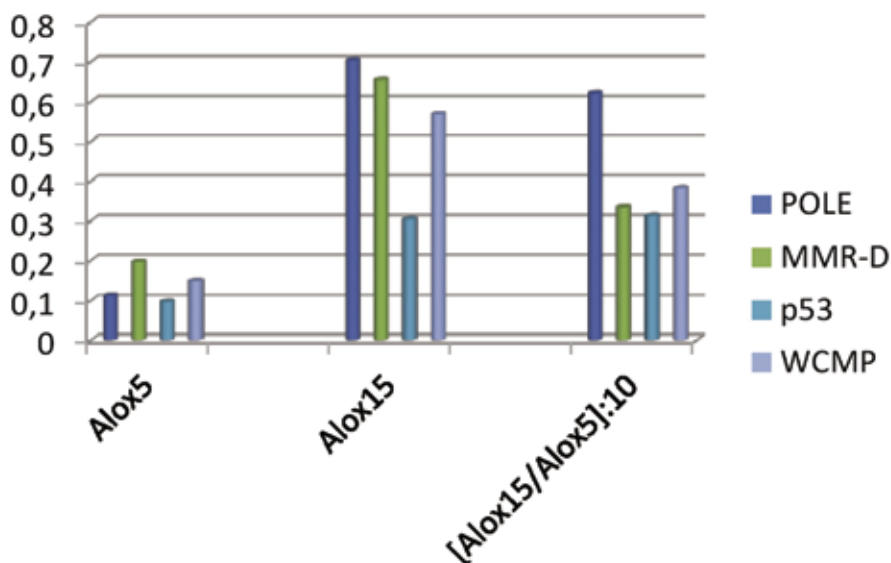


Рис. 1. Экспрессия мРНК липоксигеназ Alox5 и Alox15 (см.табл.4) и ее отношение ([Alox15/Alox5]:10) в жировой ткани больных с исследованными молекулярно-биологическими типами карцином эндометрия<sup>1</sup>

Примечание: <sup>1</sup>POLE — с мутацией гена *POLE*, MMR-D — с дефектом репарации ошибочно спаренных нуклеотидов; p53 — с экспрессией белка p53; WCMP — без характерного молекулярного профиля

которые обсуждались в представляемой работе и, отчасти, в ее предшественнице [15]. В статье, упомянутой последней, были впервые для российской популяции представлены данные о частоте выявления тех четырех типов карцином эндометрия, которые образуют основу его современной молекулярно-биологической классификации [14]. Так, при обследовании свыше 230 больных было показано, что частота опухолей с мутациями гена *POLE* составляет 5.0%, с признаками дефекта репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (mismatch repair deficiency, MMR-D), нередко сопряженного с микросателлитной нестабильностью, — 32,8%, с гиперэкспрессией p53 — 5.0% и его умеренной экспрессией — 10.1%, т.е., в сумме — 15.1%, и, наконец, частота типа без этих признаков (или без характерного молекулярного профиля, WCMP) — 47,1% [15]. В той же публикации были описаны некоторые различия в состоянии гормонально-метаболического профиля больных с перечисленными типами рака тела матки (что в настоящей статье для большей наглядности представлено в суммирующей эти данные табл. 1), итогом чего явилось заключение о том, что обнаруживаемые отличия могут быть как следствием некоторых антропометрических особенностей заболевающих женщин, так и — в немалой степени — «путем» к формированию новообразования определенного типа.

С тех же позиций могут быть оценены и представленные в настоящей статье сведения об особенностях у больных с различными молеку-

лярно-биологическими типами рака эндометрия показателей, характеризующих, с одной стороны, провоспалительные/антивоспалительные тенденции, а, с другой, системное повреждение или сохранность ДНК и генома. В частности, на нескольких примерах выявилась определенная неожиданность направленности соответствующих данных в группах больных с мутацией гена *POLE* (табл. 3) и позитивной экспрессией онкобелка p53 (табл. 3 и 4). Действительно, карциномам эндометрия с гиперэкспрессией p53 нередко приписывается склонность к неблагоприятному прогнозу [11, 32], а при обнаружении мутации *POLE* — относительно благополучное течение [33], что формально — по тенденции — не соответствует некоторым результатам в упомянутых таблицах, где, например, не было установлено признаков усиления легкого хронического воспаления в случаях с позитивной экспрессией p53 или, напротив, найдено их наличие при мутации *POLE* (табл. 3). При объяснении этих фактов, как видно, следует вспомнить сделанное выше заключение о необходимости учета суммарного баланса разнонаправленных векторов, поскольку, в частности, в отношении карцином эндометрия с мутацией *POLE* отмечается, что их «благополучность» может в части случаев сочетаться с некоторыми признаками агрессивности (например, со снижением чувствительности к химиотерапии [34]), затрудняющими общую оценку ситуации.

При продолжении настоящего исследования планируется с учетом сказанного выше при

сравнении отдельных молекулярно-биологических типов рака эндометрия продолжать обращать внимание на особенности заболевающих ими женщин, включая в анализ, в частности, соотношение массы жира и тощей (мышечной) массы как при ожирении, так и в отсутствие такового, важность чего отмечалась достаточно давно [35]. С другой стороны, говоря о самой опухолевой ткани, есть основания под тем же углом зрения сопоставить полученные данные с клинико-морфологическими особенностями новообразований, имея, в том числе, в виду как результаты оценки иммунофенотипирования (лимфоцитарной и макрофагальной инфильтрации), так и гормоночувствительности опухолей, что в совокупности может дополнить подходы к оптимальному выбору терапии этого новообразования в соответствии с накапливающимися сведениями и меняющимися приоритетами [36].

*Информация о конфликте интересов.*

*Конфликта интересов ни у кого из авторов статьи не имеется*

*Информация о спонсорстве.*

*Исследование было поддержано грантом РФФИ 18-015-00026*

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Берлев И.В., Берштейн Л.М., Урманчеева А.Ф. (ред.) Рак эндометрия. — СПб, Эко-Вектор, 2017. — 264 с.
2. Sheikh M.A., Althouse A.D., Freese K.E. et al. USA endometrial cancer projections to 2030: should we be concerned? // *Future Oncology*. — 2014. — Vol. 10(16). — P. 2561–2568.
3. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышева А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. — Томск: Иван Федоров, 2010. — 228 с.
4. Hjartåker A., Langseth H., Weiderpass E. Obesity and diabetes epidemics: cancer repercussions // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 2008. — Vol. 630. — P. 72–93.
5. 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. OA*. — 2015. — Vol. 1(4). — FSO68. — doi: 10.4155/fso.15.68.
6. Berthelsen H.G., Svane H.A. Cancer of the endometrium and hyperestrinism; two different modes of origin of endometrial cancer // *Dan Med Bull.* — 1956. — Vol. 3(8). — P. 236–239.
7. Бохман Я.В. Рак тела матки. — Кишинев: Штиинца, 1972. — 202 с.
8. Sherman M.E. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach // *Mod Pathol.* — 2000. — Vol. 13(3). — P. 295–308.
9. Berstein L.M., Berlev I.V., Baltrukova A.N. Endometrial cancer evolution: new molecular-biologic types and hormonal-metabolic shifts // *Future Oncol.* — 2017. — Vol. 13(28). — P. 2593–2605.
10. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C., Schultz N., Cherniack A.D. et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma // *Nature*. — 2013. — Vol. 497(7447). — P. 67–73. — doi: 10.1038/nature12113.
11. McAlpine J.N., Temkin S.M., Mackay H.J. Endometrial cancer: Not your grandmother's cancer // *Cancer*. — 2016. — Vol. 122(18). — P. 2787–2798. — doi: 10.1002/cncr.30094.
12. Suarez A.A., Felix A.S., Cohn D.E. Bokhman Redux: Endometrial cancer "types" in the 21st century // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — Vol. 144(2). — P. 243–249.
13. Talhouk A., Hoang L.N., McConechy M.K. et al. Molecular classification of endometrial carcinoma on diagnostic specimens is highly concordant with final hysterectomy: Prognostic information to guide treatment // *Gynecol. Oncol.* — 2016. — Vol. 143(1). — P. 46–53.
14. Talhouk A., McConechy M.K., Leung S. et al. Confirmation of ProMisE: A simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer // *Cancer*. — 2017. — Vol. 123(5). — P. 802–813. — doi: 10.1002/cncr.30496.
15. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильев Д.А. и др. Сравнительные особенности состояния углеводного обмена и массы тела при различных молекулярно-биологических типах рака эндометрия // *Вопр. Онкол.* — 2018. — Т. 64 (3). — С. 394–398.
16. Dossus L., Lukanova A., Rinaldi S. et al. Hormonal, metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort—a factor analysis // *Am. J. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 177(8). — P. 787–799.
17. Buchynska I.G., Brieieva O.V. Sensitivity to 4-hydroxyestradiol and DNA repair efficiency in peripheral blood lymphocytes of endometrial cancer patients // *Exp. Oncol.* — 2018. — Vol. 40(1). — P. 68–72.
18. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Коваленко И.М., Васильев Д.А. Сравнение уровня маркера повреждения ДНК 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина в сыворотке крови больных раком молочной железы и эндометрия, страдающих или не страдающих сахарным диабетом // *Бюлл. экспер. биол. мед.* — 2016. — Т. 161(4). — С. 539–542.
19. Ethier J.L., Desautels D.N., Templeton A.J. et al. Is the neutrophil-to-lymphocyte ratio prognostic of survival outcomes in gynecologic cancers? A systematic review and meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* — 2017. — Vol. 145(3). — P. 584–594.
20. Verdoodt F., Kjaer S.K., Friis S. Influence of aspirin and non-aspirin NSAID use on ovarian and endometrial cancer: Summary of epidemiologic evidence of cancer risk and prognosis.
21. Takiuchi T, Blake EA, Matsuo K et al. Aspirin use and endometrial cancer risk and survival // *Gynecol. Oncol.* — 2018. — Vol. 148(1). — P. 222–232.
22. Berstein L.M., Imyanitov E.N., Suspitsin E.N. et al. CYP19 gene polymorphism in endometrial cancer patients // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 127(2). — P. 135–138.
23. Stelloo E., Jansen A.M.L., Osse E.M. et al. Practical guidance for mismatch repair-deficiency testing in endometrial cancer // *Ann. Oncol.* — 2017. — Vol. 28(1). — P. 96–102.
24. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильев Д.А. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли //

- Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т. 14(1). — С. 35-40.
25. Hofheinz K., Kakularam K.R., Adel S. et al. Conversion of proinflammatory murine Alox5 into an anti-inflammatory 15S-lipoxygenating enzyme by multiple mutations of sequence determinants // Arch Biochem Biophys. — 2013. — Vol. 530(1). — P. 40-47.
  26. Stachowska E, Dziedziejko V, Safranow K et al. Effect of conjugated linoleic acids on the activity and mRNA expression of 5- and 15-lipoxygenases in human macrophages // J. Agric. Food. Chem. — 2007. — Vol. 55(13). — P. 5335-5342.
  27. Берштейн Л.М., Иевлева А.Г., Порошина Т.Е., Коваленко И.М. Сравнительные особенности больных раком эндометрия со «стандартным» и «метаболически здоровым» ожирением: генетический и генотоксический аспект // Вопр. онкол. — 2017. — Т. 63(1). — С. 69-75.
  28. Cawthon R.M. Telomere measurement by quantitative PCR // Nucleic. Acids Res. — 2002. — Vol. 30(10). — e47.
  29. O'Connell J., Lynch L., Hogan A. et al. Preadipocyte factor-1 is associated with metabolic profile in severe obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2011. — Vol. 96(4). — E680-84.
  30. Śliwicka E., Cisoń T., Kasprzak Z., Nowak A., Pilaczy ska-Szcześniak Ł Serum irisin and myostatin levels after 2 weeks of high-altitude climbing // PLoS One. — 2017. — Vol. 12(7). — e0181259.
  31. Murali R., Soslow R.A., Weigelt B. Classification of endometrial carcinoma: more than two types // Lancet Oncol. — 2014. — Vol. 15(7). — e268-278.
  32. Bosse T., Nout R.A., McAlpine J.N. et al. Molecular Classification of Grade Endometrioid Endometrial Cancers Identifies Distinct Prognostic Subgroups // Am. J. Surg. Pathol. — 2018. — Vol. 42(5). — P. 561-568.
  33. Haruma T., Nagasaka T., Nakamura K. et al. Clinical impact of endometrial cancer stratified by genetic mutational profiles, POLE mutation, and microsatellite instability // PLoS One. — 2018. — Vol. 13(4) — e0195655.
  34. Bellone S., Bignotti E., Lonardi S. et al. Polymerase ε (POLE) ultra-mutation in uterine tumors correlates with T lymphocyte infiltration and increased resistance to platinum-based chemotherapy in vitro // Gynecol. Oncol. — 2017. — Vol. 144(1). — P. 146-152.
  35. Berstein L.M. Macrosomy. — Obesity and Cancer, 1997, Nova Science Publ., NY. — 195pp.
  36. Felix A.S., Brinton L.A. Cancer Progress and Priorities: Uterine Cancer // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. — 2018. — Vol. 27(9). — P. 985-994.

*L.M. Berstein<sup>1</sup>, A.G. Iyevleva<sup>1</sup>, A.O. Ivantsov<sup>1</sup>,  
D.A. Vasilyev<sup>1</sup>, M.A. Kleshchov<sup>1</sup>,  
T.E. Poroshina<sup>1</sup>, I.M. Kovalenko<sup>1</sup>, A.R. Venina<sup>1</sup>,  
I.V. Berlev<sup>1,2</sup>*

**Modern molecular biological types of endometrial cancer: comparative endocrine and proinflammatory-progenotoxic characteristics**

<sup>1</sup>N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology,

<sup>2</sup>I. Mechnikov North-Westn State Medical University, St.Petersburg

**Aims** were to compare the characteristics of hormonal and metabolic status, a set of proinflammatory and antiinflammatory markers, as well as factors associated with DNA damage/genome integrity in endometrial cancer (EC) patients, divided on the basis of the contemporary classification that distinguishes four molecular-biological types of this tumor.

**Materials and methods:** The study involved material from untreated EC patients, the number of which varied depending on the method used. The average age of patients was close to 60 years and about 90% of them were in postmenopausal period.

In the course of evaluation of pro-inflammatory and anti-inflammatory factors (levels of cytokines IL-6 and TNF, myokine myostatin and adipokine prefilin / Pref-1 /, the ratio of neutrophils/lymphocytes in the blood), an enzyme immunoassay and hematological analysis were used, while the study of the expression of lipoxygenases' mRNA ("pro-inflammatory" alox5 and "anti-inflammatory" alox15) in omental adipose tissue was based on real-time PCR methodology. Besides, the comet tail moment and % of DNA in the tail of comets of mononuclear cells, the level of 8-hydroxy-2-deoxyguanosine in circulation and the telomere length of mononuclear cells were, respectively, measured as an indicators of DNA damage or genome integrity.

**Results and conclusions:** According to the data obtained, the differences between EC patients are determined not only by the propensity for overweight or lack of it, but also by belonging of the individual case to one or another molecular-biological type established on the basis of genetic and immunohistochemical analysis of the tumor tissue. Altogether this may indicate certain specificity of stimulus leading to the development of particular endometrial cancer variant.

**Keywords:** endometrial cancer, contemporary molecular-biologic types, endocrine factors, markers of inflammation activation or inhibition, DNA damage, telomeres

Поступила в редакцию 18.01.2019 г.