

**І.І. Ганусевич,
С.В. Вірко,
В.О. Різнічук**

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

Ключові слова: рак молочної
залози, ожиріння, менопаузаль-
ний статус, супероксидний
радикал, матриксні метало-
протеїнази, виживаність.

DOI: <https://doi.org/10.15407/oncology.2023.02.115>

РАК МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ОЖИРІННІ: МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ СТАТУС ТА РЕДОКС-ХАРАКТЕРИСТИКИ ДИСФУНКЦІЇ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ

Мета: дослідити рівні генерування супероксидних радикалів та активності матриксних металопротеїназ (ММП) в пухлинній та прилеглій до пухлини жировій тканині (ППЖТ) в залежності від індексу маси тіла (ІМТ) та менопаузального статусу хворих на РМЗ. **Об'єкт і методи:** досліджено зразки пухлинної тканини та ППЖТ (післяопераційний матеріал) 70 хворих на РМЗ. Використано методи ЕПР-спектроскопії, зимографії в поліакриламідному гелі, загально-клінічні та статистичні. **Результати:** у хворих на РМЗ в постменопаузальному періоді спостерігали значну достовірну різницю ($p < 0,05$) у показниках швидкості генерування супероксидних радикалів за нормальної ваги та при ожирінні, як в пухлинній тканині, так і в ППЖТ (відповідно в 1,6 та 1,7 раза); у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 (відповідно в 2,2 та 1,9 раза). На відміну від хворих на РМЗ передменопаузального віку, для пацієнток із зайвою вагою у постменопаузі характерними були суттєве ($p < 0,05$) підвищення частоти віддаленого метастазування та зниження показника загальної виживаності. При рівнях активності ММП-2 в ППЖТ $> 2,8$ у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,02$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 2,9$), ніж при нижчих рівнях активності ферменту. **Висновок:** отримані результати вказують на перспективність подальшого дослідження та можливості використання в якості ефективних маркерів прогнозування РМЗ наявності надмірної ваги таких факторів пухлинного мікрооточення, як рівні генерування супероксидних радикалів та активність матриксних металопротеїназ в пухлинній тканині та ППЖТ.

Рак молочної залози (РМЗ) є надзвичайно розповсюдженою онкологічною патологією; у розвинених країнах він уражає майже кожну десятку жінок і займає одне з перших місць у захворюваності жіночого населення на рак. В усьому світі частота РМЗ має тенденцію до підвищення. Однією з основних причин збільшення кількості хворих онкологічного профілю є зростання популяції осіб похилого віку, бо відомо, що ризик захворіти на РМЗ у віці > 65 років у 150 разів перевищує такий у осіб віком < 30 років.

Захворюваність на ожиріння зросла майже втричі з 1975 р., і тепер воно вважається однією з найсерйозніших пандемій ХХІ ст. У 2016 р. понад 1,9 млрд людей старше 18 років вважалися такими, що мають надлишкову вагу, а понад 650 млн — страждали на ожиріння, що становить відповідно 39,0 і 13,0% дорослого населення світу [1, 2]. Низкою авторів показано, що зв'язок між ризиком виникнення та несприятливого перебігу РМЗ і надмірною вагою/ожирінням змінюється залежно від менопаузального статусу, причому йдеться про

негативну кореляцію між ожирінням і ризиком у жінок в передменопаузі. На додаток до цього, в тих країнах, де вдалося досягти зниження показників смертності від РМЗ, це відбувається за рахунок осіб молодого та середнього віку. У хворих на РМЗ в постменопаузі, навпаки, показники ІМТ позитивно корелюють з несприятливим перебігом, а також, що парадоксально і водночас вкрай важливо, з рівнями естрогенів в крові [3–5]. Жирова тканина (ЖТ) є місцем синтезу та метаболізму естрогенів — важливого фактору прогресії РМЗ [6–9]. Метаболіти естрогенів здатні порушувати рівновагу у редокс-стані органів та тканин організму шляхом посилення генерування супероксидних радикалів (СР), які спричиняють як сигнальні, так і пошкоджуючі ефекти [10].

Відомо, що гіпертрофована ЖТ при ожирінні впливає на мікрооточення пухлини, яка розвивається у безпосередній близькості до неї. Основними ознаками такої дисфункціональної ЖТ, а також факторами впливу на пухлину, є посилений ліполіз та хронічне запалення. Джерелом цих змін

є дисфункція мітохондрій [11, 12]. Мітохондрії — основні редокс-формуючі органели в клітині, вони генерують СР та оксид азоту NO. Редокс-стан або редокс-баланс — це ступінь окиснення тканин. Він регулює експресію генів, міняє стабільність білків, модулює клітинні програми. Зміна редокс-стану пов'язана з агресивністю злоякісних пухлин і вважається однією з основних ознак канцерогенезу. Порушення редокс-стану є ключовим фактором виживання клітин у пухлинному або метастатичному мікрооточенні та може сприяти прогресуванню раку. Тож дослідження редокс-показників організму є перспективним як з метою пошуку молекул-мішеней таргетної терапії раку, так і в якості прогностичних показників [13].

Важливим етапом злоякісної трансформації є набуття здатності до інвазії та метастазування. Це досягається пухлинною клітиною шляхом поступової реорганізації цитоскелету, делокалізації молекул клітинної адгезії, зменшення сили міжклітинних зв'язків та деградації екстрацелюлярного матриксу. Матриксні металопротеїнази (ММП) -2 та -9 (або, відповідно, желатинази А і В) — ферменти, які забезпечують протеоліз позаклітинного матриксу в процесах фізіологічної та патологічної реорганізації тканин організму, зокрема при онкологічних захворюваннях. Желатинази супроводжують метастазування на кожному етапі дисемінації пухлинних клітин, руйнуючи фізичні бар'єри на шляху дисемінуючих клітин. Крім того, желатинази відіграють важливу регуляторну роль в пухлинній прогресії, забезпечуючи протеолітичний вплив на низку факторів росту, цитокінів, рецепторів та молекул, задіяних на цьому етапі канцерогенезу [14].

Покращенням показників виживаності хворих на РМЗ ми зобов'язані більш ранній діагностиці та вдосконаленню методів лікування. Тому визначення прогностичних чинників є ключовим моментом для оцінки агресивності захворювання, індивідуального прогнозу та вірогідної відповіді на проведене лікування.

Мета роботи — дослідити рівні генерування СР та активності ММП в пухлинній та прилеглої до пухлини жировій тканині (ППЖТ) в залежності від ІМТ та менопаузального статусу хворих на РМЗ.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліджено зразки пухлинної тканини та ППЖТ (післяопераційний матеріал) 70 хворих на РМЗ, які перебували на лікуванні в Національному інституті раку МОЗ України з 2018 по 2021 р. Хворі не отримували передопераційної хіміотерапії, були проінформовані про обстеження і дали згоду на участь у його проведенні. Діагноз, стадію захворювання, наявність метастазів та ін. верифіковано відповідно до вимог доказової медицини (в ході відповідних клініко-інструментальних

обстежень, морфологічно) (табл. 1). Пацієнтки віком від 35 до 78 років розподілені за стадіями захворювання таким чином: 10 хворих — І, 26 — ІІ, 22 — ІІІ та 12 — ІV стадії.

Оцінити ступінь відповідності маси людини її зросту і визначити, чи є маса тіла недостатньою, нормальною або зайвою, дозволяє ІМТ (табл. 2). Цей показник широко використовується в клінічній практиці з метою корекції методів лікування. ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) розраховували за формулою [15]:

$$I = m / h^2,$$

де m — маса тіла, кг; h — зріст, м/

Активність ММП-2 та -9 визначали методом зимографії в поліакриламідному гелі (із додаванням желатину в якості субстрата) на основі SDS-електрофорезу білків [16]. Після відмивання гелю активні форми ММП-2 та -9 візуалізувались у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, локалізація яких визначалась за стандартами молекулярної маси (Sigma, США) і відповідала молекулярній масі кожного із ферментів (72 та 92 kDa відповідно). Оцінку протеолітичної активності проводили шляхом виміру площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і ММП-9 (Sigma, США). За умовну одиницю (у.о.) прийнято активність 1 мкг фермента в 1 г вихідного контрольного зразку. Результати оцінювали за допомогою стандартної програми TotalLab 1.01.

Рівні генерування СР вимірювали методом ЕПР-спектроскопії за технологією Spin Traps (уловлювача радикалів) [17]. Спектри ЕПР реєстрували при $T = 77^\circ\text{K}$. Одночасно із спектрами досліджуваних зразків знімали спектр незалежного стандарту інтенсивності, в якості якого використаний спеціально орієнтований монокристал рубіну з відомою кількістю парамагнітних центрів. Інтенсивність стандарту прийнято за 1 відн. од. вимірювань.

Статистичну обробку даних проводили з використанням методів варіаційної статистики. Дані представлені як $M \pm m$. Вірогідність відмінностей між показниками оцінювали, використовуючи t -критерій Стюдента. Статистична значущість прийнята при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз клініко-патологічних показників хворих на РМЗ залежно від ІМТ (див. табл. 1). Не виявлено зв'язків між рівнем ІМТ пацієнток та такими характеристиками як вік, менопаузальний статус, розмір пухлини (категорія pT), наявність регіонарних метастазів (категорія pN), стадія захворювання (категорія pTNM), ступінь диференціації пухлини. У хворих без віддалених метастазів ІМТ був достовірно вищий ніж у пацієнток з наявними віддаленими метастазами ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Розподіл хворих на РМЗ ($n = 70$, 100%)
за клініко-патологічними характеристиками та ІМТ

Характеристики	Кількість хворих		ІМТ
	<i>n</i>	%	кг/м ²
Вік, роки			
≤ 60	29	41	24,5 ± 0,5
> 60	41	59	26,8 ± 0,6
Менопаузальний статус			
Передменопауза	27	39	25,5 ± 0,7
Постменопауза	43	61	26,7 ± 0,9
ІМТ, кг/м²			
< 25	37	53	—
≥ 25	33	47	—
Категорія pT			
T1	10	14	24,9 ± 1,0
T2	26	37	26,5 ± 1,0
T3	22	32	25,6 ± 0,6
T4	12	17	25,1 ± 0,7
Категорія pN			
N0	13	19	26,7 ± 0,8
N1,2	57	81	25,3 ± 0,5
Категорія M			
M0	58	83	26,6 ± 0,4 *
M1	12	17	24,0 ± 0,7
Стадія (pTNM)			
I	10	14	25,1 ± 0,7
II	26	37	27,3 ± 0,8
III	22	32	26,7 ± 1,1
IV	12	17	25,0 ± 0,9
Ступінь диференціювання (pG)			
G1,2	41	67	26,8 ± 0,9
G3,4	29	33	26,1 ± 0,7

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з M1.

Таблиця 2

Інтерпретація показників ІМТ
(у відповідності з рекомендаціями ВООЗ, 2006)

ІМТ, кг/м ²	Співвідношення маси та зросту людини
≤ 16,0	Виявлений дефіцит маси тіла
16,0–18,5	Недостатня маса тіла
18,5–24,9	Нормальна маса тіла
25,0–29,9	Зайва маса тіла (передожиріння)
30,0–34,9	Ожиріння I ступеня
35,0–39,9	Ожиріння II ступеня
≥ 40,0	Ожиріння III ступеня (морбідне)

Нами визначена швидкість генерування СР в пухлинах та ППЖТ пацієнток з РМЗ і проаналізовано ці показники в залежності від менопаузального статусу та наявності ожиріння (рис. 1). У хворих в передменопаузі рівні швидкості генерування СР в пухлині не залежали від наявності зайвої ваги, а в ППЖТ — при ожирінні дещо перевищували такі показники за нормальної ваги ($p > 0,05$). У пацієнток в постменопаузі, на відміну від передменопаузи, спостерігали значну достовірну різницю ($p < 0,05$) у показниках швидкості генерування СР за нормальної ваги та при ожирінні, як в пухлині (в 1,6 раза), так і в ППЖТ (в 1,7 раза). При цьому, для всіх пацієнток у постменопаузальному періоді (незалежно від ІМТ) виявлено достовірну кореляцію між досліджуваними показниками в пухлині та ППЖТ ($k = 0,47$; $p < 0,05$), що свідчить про взаємовплив жирової і пухлинної тканин. Для пацієнток у передменопаузальному періоді такої кореляції не виявлено.

В пухлинах та ППЖТ пацієнток з РМЗ досліджено та проаналізовано рівні активності желатиназ (ММП-2 та -9, сумарно) в залежності від менопаузального статусу та наявності у них ожиріння (рис. 2). У хворих в передменопаузі активність желатиназ як в пухлині, так і в ППЖТ, була дещо вищою при ожирінні, ніж за нормальної ваги ($p > 0,05$). На відміну від передменопаузи, при постменопаузі спостерігали значну достовірну різницю ($p < 0,05$) у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 за нормальної ваги та при ожирінні, як в пухлинній тканині (у 2,2 раза), так і в ППЖТ (в 1,9 раза). Незалежно від ІМТ для всіх пацієнток у постменопаузальному періоді (на відміну від передменопаузального) виявлено достовірну кореляцію між показниками активності желатиназ в пухлині та ППЖТ ($k = 0,53$; $p < 0,05$), що також свідчить про взаємний вплив жирової і пухлинної тканин.

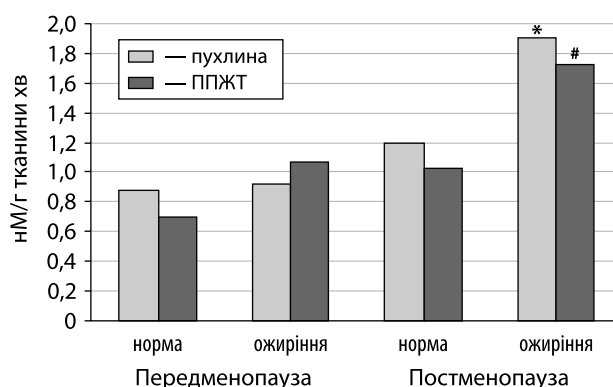


Рис. 1. Швидкість генерування СР в пухлині та ППЖТ у хворих на РМЗ в перед- та постменопаузальному періоді за нормальної (ІМТ < 25 кг/м²) та надмірної ваги (ІМТ ≥ 25 кг/м²).

* — $p < 0,05$ порівняно з показником пацієнток з нормальною вагою в пухлинній тканині; # — в ППЖТ.

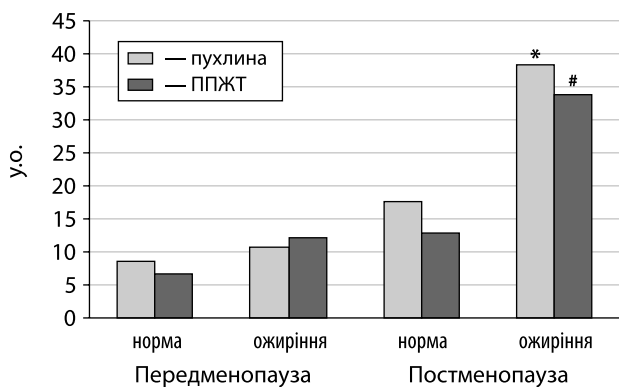


Рис. 2. Активність желатиназ (ММП-2 та -9, сумарна) в пухлині та ППЖТ у хворих на РМЗ в перед- та постменопаузальному періоді за нормальної (ІМТ < 25 кг/м²) та надмірної ваги (ІМТ ≥ 25 кг/м²).

* — $p < 0,05$ порівняно з показником пацієнток з нормальною вагою в пухлинній тканині; # — в ППЖТ

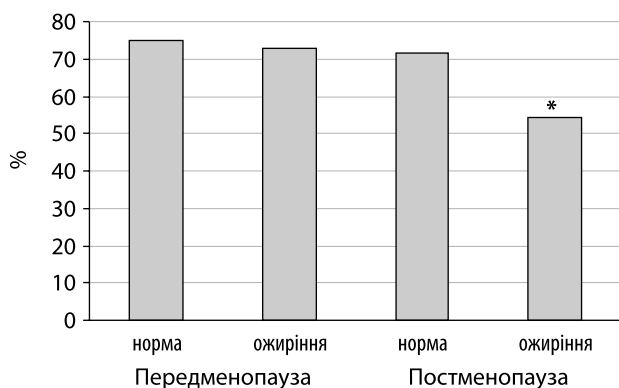


Рис. 3. Загальна 5-річна виживаність пацієнток з РМЗ за менопаузальним статусом та ІМТ (%).

* — $p < 0,05$ порівняно з показником пацієнток з нормальною вагою.

Таким чином, найвищі показники швидкості генерування СР та активності желатиназ спостерігали в пухлинах та ППЖТ хворих на РМЗ з ожирінням у постменопаузі. Це група пацієнток, для яких характерна наявність значних за обсягами депо дисфункціональної жирової тканини. Висока швидкість продукування СР в ППЖТ свідчить про значний рівень дисфункції мітохондрій адипоцитів, яка становить підґрунтя для розвитку метаболічного дисбалансу. Наслідком останнього

є активація ліполізу та накопичення вільних жирних кислот, які окислюються та призводять до розвитку хронічного запалення [18]. Одна з важливих ознак запального процесу — підвищений рівень активності желатиназ, які є редокс-залежними ферментами та водночас молекулами супроводу метастазування. Найвищі показники сумарної активності ММП-2 та -9 також спостерігалися в пухлинах та ППЖТ пацієнток постменопаузального статусу, що може свідчити про високі рівні розвитку процесів дисемінації пухлинних клітин та формування метастатичних фокусів у віддалених сайтах.

Грунтуючись на отриманих даних, ми визначили частоту віддаленого метастазування у кожній з досліджуваних груп пацієнток з РМЗ (табл. 3).

Виявлено, що групи хворих на РМЗ у передменопаузі із зайвою та нормальною вагою не відрізняються достовірно за частотою віддаленого метастазування, тоді як у постменопаузі цей показник демонструє залежність від ІМТ і достовірно вищий у пацієнток з надмірною вагою (22,7% порівняно з 14,3%).

Проведено аналіз загальної 5-річної виживаності (ЗВ) пацієнток з РМЗ за менопаузальним статусом та ІМТ (рис. 3). ЗВ пацієнток у передменопаузі за нормальної ваги та при ожирінні майже не відрізнялась (75,0 та 72,7%, відповідно), тоді як ЗВ пацієнток у постменопаузі при ожирінні достовірно нижча від такої за нормальної ваги (71,4 та 54,5%, відповідно).

Представлені дані свідчать про залежність перебігу РМЗ від ІМТ у пацієнток у постменопаузальному періоді, на відміну від передменопаузального, а також вказують на зв'язок між характером перебігу РМЗ та рівнями генерування СР і активності желатиназ в ППЖТ в залежності від менопаузального статусу та ІМТ хворих. Зважаючи на це, видається доцільним дослідити вказані показники дисфункціональної ППЖТ в якості можливих маркерів перебігу РМЗ у пацієнток в постменопаузі при ожирінні.

В результаті, нами виявлено, що при рівнях активності ММП-2 в ППЖТ, вищих за 2,8 у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,02$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання (HR = 2,9), ніж при нижчих рівнях активності ферменту (рис. 4).

Прогнозовані тенденції щодо поширення епідемії ожиріння на наступні 10 років є невтішними: за оцінками, до 2030 р. 3,3 млрд (58,0%) дорослого населення світу матимуть надмірну вагу або ожиріння [19]. Зайва вага, як правило, пов'язана з недостатньою фізичною активністю. При цьому опитування майже 2 млн респондентів у 2016 р. показало, що рівень гіподинамії найвищий (43,0%) серед жінок, особливо в країнах з високим рівнем доходу [20]. Надмірна вага вважається хронічним

Таблиця 3

Частота віддаленого метастазування (%) у пацієнток з РМЗ з різним менопаузальним статусом та ІМТ

Менопаузальний статус	ІМТ < 25 кг/м ²	ІМТ ≥ 25 кг/м ²
Пременопауза	12,5 (2/16)	18,2 (2/11)
Постменопауза	14,3 (3/21)	22,7* (5/22)

Примітка: * — $p < 0,05$ порівняно з ІМТ < 25 кг/м².

захворюванням, яке на додачу впливає на виникнення та прогноз низки інших серйозних захворювань, зокрема і онкологічних [21, 22]. Високий рівень захворюваності на РМЗ як у світі, так і в Україні, розповсюдженість ожиріння саме серед жіночої частини населення визначають безперечно важливість пошуку маркерів впливу ожиріння на ризик розвитку та несприятливого перебігу РМЗ.

Загалом, панель прогностичних факторів для РМЗ постійно розширюється [23]. Наразі найбільш значущими вважають такі клініко-морфологічні та біологічні прогностичні чинники: стадію захворювання, розмір пухлини, стан країв резекції та наявність пухлинних клітин у лімфатичних та кровоносних судинах, інфільтрацію оточуючих тканин, статус регіонарних лімфатичних вузлів (РЛВ), наявність місцевого рецидиву і віддалених метастазів (поодинокі, множинні) та їх локалізацію (кісткові, вісцеральні, ураження центральної нервової системи), гістологічний тип і ступінь гістологічної злоскісності пухлини, мамографічна щільність тканини молочної залози, рецепторний статус (експресія рецепторів до естрогенів — estrogen receptors — ER, прогестерону — progesterone receptor — PR та епідермального фактора росту — HER2/new), Ki-67, фракцію S-фази, плоідність, p53, bcl-2, рівень катепсину D, активність ангиогенезу та ін.

Але на сьогодні жоден з наведених факторів не використовується цілеспрямовано для прогнозування перебігу РМЗ у пацієток з надмірною вагою.

Натомість, досить широко досліджено вплив ожиріння на ризик виникнення РМЗ, зокрема у зв'язку з менопаузальним статусом пацієток. Так, повідомлено про співвідношення 0,54 [95% довірчий інтервал (95% ДІ): 0,34–0,85] для ризику виникнення РМЗ у передменопаузі для жінок з ІМТ > 31 кг/м² порівняно з тими, у кого ІМТ ≤ 21 кг/м² [24]. Інший мета-аналіз, що включає 9 досліджень, також продемонстрував зворотну кореляцію між ожирінням та збільшенням ІМТ щодо ризику виникнення РМЗ у жінок у передменопаузі [ОР: 0,98; 95% ДІ: 0,97–0,99] [25]. Подібні результати були отримані в незалежному дослідженні, що складається з 34 окремих наборів даних жінок (загалом понад 2,5 млн жінок), у яких ризик виникнення РМЗ досліджувався відносно ІМТ [26]. РМЗ був зареєстрований у 7930 жінок у передменопаузі та 23909 жінок у постменопаузі. Загалом, ризик виникнення РМЗ знижувався приблизно на 8,0% на кожні 5 кг/м² збільшення ІМТ у жінок в передменопаузі [ОР: 0,92; 95% ДІ: 0,88–0,97; $p=0,001$]. Навпаки, ризик був підвищений у жінок в постменопаузі [ОР: 1,12; 95% ДІ: 1,08–1,16; $p<0,0001$] [26]. Останній мета-аналіз надає дослідникам переконливий рівень доказів.

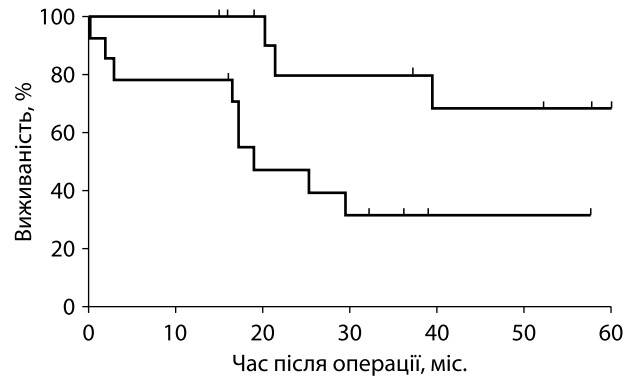


Рис. 4. Загальна виживаність пацієток з РМЗ при ожирінні у постменопаузі в залежності від рівнів активності ММП-2: 1 — < 2,8 у.о.; 2 — > 2,8 у.о.; HR = 2,9; $p=0,02$

Кілька досліджень і великих мета-аналізів продемонстрували послідовний, прямий зв'язок між ожирінням і ризиком виникнення РМЗ у жінок в постменопаузі. Дослідження Million Women Study включало спостереження за 1,2 млн британських жінок (45037 хворих на РМЗ) віком 50–64 років протягом середнього періоду 5,4 року. Дослідження виявило приблизно на 30,0% вищий ризик виникнення РМЗ у жінок у постменопаузі з ожирінням порівняно з жінками без ожиріння (ВР: 1,29; 95% ДІ: 1,22–1,36) [27]. У деяких роботах повідомляється, що виявлений зв'язок між ІМТ та ризиком виникнення РМЗ в постменопаузі був обмежений ER-позитивними випадками [28, 29].

Результати наведених досліджень певною мірою можуть бути екстрапольовані на прогнозування РМЗ та дозволяють зробити припущення щодо наявності зв'язку ІМТ з перебігом РМЗ у пацієток в постменопаузі, на відміну від таких в передменопаузі. Отримані нами дані співвідносяться з вищеописаними результатами в рамках такого припущення, ґрунтуючись при цьому на відомій концепції впливу дисфункціональної жирової тканини на мікрооточення пухлини, який призводить до посилення її агресивності та погіршення перебігу захворювання. Виявлено, що показники швидкості генерування СР та сумарна активність желатиназ (ММП-2 та -9) пов'язані з ІМТ пацієток у постменопаузі. Високі рівні активності ММП-2 при ожирінні у хворих в постменопаузі співвідносяться з несприятливим перебігом РМЗ, що вказує на перспективність подальшого дослідження та можливості використання цих факторів пухлинного мікрооточення в якості ефективних маркерів прогнозування РМЗ за наявності надмірної ваги.

ВИСНОВКИ

1. Не виявлено зв'язків між значеннями ІМТ пацієток та їх віком, менопаузальним статусом, розміром пухлини (категорія pT), наявністю регіо-

нарних метастазів (категорія pN), стадією захворювання (категорія pTNM), ступенем диференціації пухлини. У хворих без віддалених метастазів ІМТ достовірно вищий від ІМТ пацієнтів з наявними віддаленими метастазами ($p < 0,05$).

2. На відміну від передменопаузи, при постменопаузі спостерігається значна достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках швидкості генерування СР за нормальної ваги та ожиріння, як в пухлині (в 1,6 раза), так і в ППЖТ (в 1,7 раза). Незалежно від ІМТ для всіх пацієнок у постменопаузальному періоді виявлено достовірну кореляцію між досліджуваними показниками в пухлині та ППЖТ ($k = 0,47$; $p < 0,05$).

3. У хворих в постменопаузі спостерігається значна достовірна різниця ($p < 0,05$) у показниках сумарної активності ММП-2 та -9 за нормальної ваги та ожиріння, як в пухлині (у 2,2 раза), так і в ППЖТ (в 1,9 раза). Для всіх пацієнок (незалежно від ІМТ) виявлено достовірну кореляцію між показниками активності желатиназ в пухлині та ППЖТ ($k = 0,53$; $p < 0,05$).

4. Групи хворих на РМЗ із зайвою та нормальною вагою у передменопаузі не відрізнялися достовірно за частотою віддаленого метастазування, у постменопаузі цей показник демонструє залежність від ІМТ і достовірно вищий у пацієнок з надмірною вагою (22,7% порівняно з 14,3%).

5. ЗВ пацієнок у передменопаузі за нормальної ваги та при ожирінні майже не відрізнялась (75 та 72,7%, відповідно), ЗВ пацієнок у постменопаузі при ожирінні достовірно нижча від такої за нормальної ваги (71,4 та 54,5%, відповідно).

6. При рівнях активності ММП-2 в ППЖТ $> 2,8$ у.о., хворі мали достовірно меншу тривалість життя ($p = 0,02$) та вищий ризик несприятливого перебігу захворювання ($HR = 2,9$), ніж при нижчих рівнях активності ферменту.

7. Отримані результати вказують на перспективність подальшого дослідження та можливості використання цих факторів пухлинного мікрооточення в якості ефективних маркерів прогнозування РМЗ за наявності надмірної ваги.

Робота виконана в рамках НДР "Дослідити особливості дисфункціонального стану жирової тканини, які формують метастатичний потенціал та визначають перебіг пухлинного процесу" (№ держреєстрації 0120U105603).

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Łukasiewicz S, Czezelewski M, Forma A, *et al.* Breast cancer-epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies-an updated review. *Cancers (Basel)* 2021; **13** (17): 4287. doi: 10.3390/cancers13174287.
2. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H. Breast cancer-epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (review of literature). *Cancers (Basel)* 2022; **14** (10): 2569. <https://doi.org/10.3390/cancers14102569>.
3. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med* 2006; **166** (21): 2395–402. doi: 10.1001/archinte.166.21.2395.
4. Berstad P, Coates RJ, Bernstein L, *et al.* A case-control study of body mass index and breast cancer risk in white and african-american women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; **19** (6): 1532–44. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-10-0025.
5. Harris HR, Willett WC, Terry KL, *et al.* Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the nurses' health study II. *J Natl Cancer Inst* 2011; **103** (3): 273–8. doi: 10.1093/jnci/djq500.
6. Miller WR. Aromatase and the breast: regulation and clinical aspects. *Maturitas* 2006; **54** (4): 335–41. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.04.020.
7. van Landeghem AA, Poortman J, Nabuurs M, *et al.* Endogenous concentration and subcellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue. *Cancer Res* 1985; **45** (6): 2900–6. PMID: 3986816.
8. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, *et al.* Obesity and reproductive hormone levels in the transition to menopause. *Menopause* 2010; **17** (4): 718–26. doi: 10.1097/gme.0b013e3181cec85d.
9. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright CM, Mortimer JE. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. *Current Oncology Reports* 2019; **21** (5): 41. doi: 10.1007/s11912-019-0787-1.
10. Shaolong Zhang, Pengzhao Shang, Kun Gao, *et al.* Dynamics of estrogen-induced ROS and DNA strand break generation in estrogen receptor α -positive breast cancer. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 2022; **602**: 170–8. doi: 10.1016/j.bbrc.2022.02.089.
11. Colditz G, Peterson L. Obesity and cancer: evidence, impact, and future directions. *Clinical Chemistry* 2018; **64** (1): 154–62. doi: 10.1373/clinchem.2017.277376.
12. Alexandre L, Long E, Beales L. Pathophysiological mechanisms linking obesity and esophageal adenocarcinoma. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014; **5** (4): 534–49. doi: 10.4291%2Fwjg.v5.i4.534.
13. Reaves DK, Ginsburg E, Bang JJ, *et al.* Persistent organic pollutants & obesity: potential mechanisms for breast cancer promotion. *Endocr relat cancer* 2015; **22** (2): 69–86. doi: 10.1530/erc-14-0411.
14. Abdel-Hamid, NM, Abass, *et al.* Matrix metalloproteinase contribution in management of cancer proliferation, metastasis and drug targeting. *Mol Biol Rep* 2021; **48**: 6525–38. doi: 10.1007/s11033-021-06635-z.
15. WHO Mean Body Mass Index (BMI). World Health Organization 2019, 5. <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>.
16. De Clerk YA, Perez N, Shimada H, *et al.* Inhibition of invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases. *Cancer research* 1992; **52**: 701–8. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1732058/>.
17. Burlaka AP, Sidorik EP, Ganusevich II, *et al.* High formation of superoxide anion and nitric oxide, and matrix metalloproteinases activity in vascular wall of rectal carcinoma vessels. *Exp Oncol* 2006; **28**: 323–5. PMID: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17285119/>.
18. Kawai T, Autieri MV, Scalia R. Adipose tissue inflammation and metabolic dysfunction in obesity. *Am J Physiol Cell Physiol* 2021; **320** (3): C375–C391. doi: 10.1152/ajpcell.00379.2020.
19. Finkelstein EA, Khavjou OA, Thompson H, *et al.* Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med* 2012; **42** (6): 563–70. doi: 10.1016/j.amepre.2011.10.026.

20. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, *et al.* Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: A pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018; **6** (10): e1077–86. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30357-7.
21. Collaboration PS. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; **373** (9669): 1083–96. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60318-4.
22. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, *et al.* Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev* 2017; **18** (7): 715–23. doi: 10.1111/obr.12551.
23. Phung, Tin Tin, S & Elwood, *et al.* Prognostic models for breast cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 2019; **19**: 230. doi: 10.1186/s12885-019-5442-6.
24. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, *et al.* Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000; **152** (6): 514–27. doi: 10.1093/aje/152.6.514.
25. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, *et al.* Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; **91** (3): 421–30. doi: 10.1002/1097-0215(200002)9999:9999<::AID-IJC1053>3.0.CO;2-T.
26. Renehan AG, Tyson M, Egger M, *et al.* Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; **371** (9612): 569–78. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
27. Reeves GK, Pirie K, Beral V, *et al.* Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the million women study: cohort study. *BMJ* 2007; **335** (7630): 1134. doi: 10.1136/bmj.39367.495995.AE.
28. Rosenberg LU, Einarsdottir K, Friman EI, *et al.* Risk factors for hormone receptor-defined breast cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; **15** (12): 2482–8. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-06-0489.
29. Neuhauser ML, Aragaki AK, Prentice RL, *et al.* Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the women's health initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol* 2015; **1** (5): 611–21. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.1546.

BREAST CANCER IN OBESITY: MENOPAUSAL STATUS AND REDOX CHARACTERISTICS OF ADIPOSE TISSUE DYSFUNCTION

I.I. Ganusevich, S.V. Virko, V.O. Riznichuk

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

Summary. Aim: to investigate the levels of superoxide radical (SR) generation and matrix metalloproteinase activity in tumor and adipose tissue adjacent to the tumour (ATA) depending on BMI and menopausal status of breast cancer patients. **Object and methods:** tumor tissue samples and ATA (postoperative material) from 70 women with breast cancer were studied. The methods used were EPR spectrometry, polyacrylamide gel zymography, general clinical and statistical methods. **Results:** a significant difference ($p < 0.05$) in the rate of SR generation at normal weight and obesity was observed in postmenopausal patients, both in the tumour (1.6 times) and in the ATA (1.7 times); there is a significant difference ($p < 0.05$) in the total activity of MMP-2 and -9 at normal weight and obesity, both in the tumour (2.2 times) and in the ATA (1.9 times). In premenopausal patients with breast cancer with overweight and normal weight do not differ

significantly in the frequency of distant metastasis and the overall survival. Postmenopausal patients with obesity were characterized by a significant ($p < 0.05$) increase in the frequency of distant metastasis and a decrease in the overall survival. At levels of MMP-2 activity in the ATA above 2.8 units, patients had a significantly shorter life expectancy ($p = 0.02$) and a higher risk of adverse disease outcome ($HR = 2.9$) than at lower levels of enzyme activity. **Conclusion:** the results obtained indicate the prospects for further research and the possibility of using these factors of the tumour microenvironment (SR generation and MMP activity in tumor tissue and ATA) as effective markers of breast cancer prognosis in the presence of overweight.

Keywords: breast cancer, obesity, menopausal status, superoxide radical, matrix metalloproteinases, survival of patients.

Адреса для листування:

Ганусевич І.І.
03022, Київ, вул. Васильківська, 45
Інститут експериментальної патології,
онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького
НАН України
E-mail: iganus2013@gmail.com

Одержано: 26.06.2023