

**Результаты.** У больных РМЖ с сохраненной менструальной функцией выявлено повышение частоты мажорного генотипа гена ключевого фермента метаболизма фолиевой кислоты *MTHFR* (С677Т полиморфизм) до 65,6 % против 45,3 % в контроле ( $p=0,002$ ) и 48,4 % в группе женщин в менопаузе ( $p=0,01$ ) при снижении гетерозиготного генотипа (27,3 % при 44,6 % в контроле,  $p=0,0064$ ). Частота гомозиготного генотипа del19 по мутантному аллелю гена *DHFR* у пациенток с сохраненной менструальной функцией выше, чем в контроле (24,2 % и 14,4 %,  $p=0,05$ ), а частота гетерозиготного генотипа ниже, чем в группе менопаузальных женщин (40,4 % и 54,8 %,  $p=0,008$ ). У больных в менопаузе не обнаружено отличий от контроля по распределению вариантных генотипов обоих генов. Генотипирование по гену ИЛ-18 (-607 С/А полиморфизм) показало повышение частоты гомозигот по мажорному аллелю среди больных менопаузальной группы (50 %) по сравнению с контролем (35,8 %,  $p=0,0028$ ), при снижении встречаемости гетерозиготного генотипа (44,7

% и 54,3 %,  $p=0,036$ ). При оценке сочетания генотипов гена *TP53* по экзонному (экзон 4, Arg72Pro) и интронному (интрон 3, dup16, интрон 6, Msp1) полиморфизмам выявлена более высокая частота комбинации гомозиготных генотипов по мажорным аллелям в группе менопаузальных больных (52,1 % при 33,9 % в контроле,  $p=0,0068$ ). В группе с сохраненной репродуктивной функцией различий с контролем для генов ИЛ-18 и p53 не обнаружено.

**Выводы.** Выявлены существенные различия в ассоциациях вариантных генотипов ряда патогенетически значимых генов с РМЖ в репродуктивном и менопаузальном периодах. Согласно концепции интегративной эпидемиологии, гены, вовлеченные в формирование злокачественного процесса, могут влиять на прогноз заболевания, определяя молекулярные механизмы опухолевой прогрессии. Принимая во внимание гормонозависимую природу РМЖ, резонно полагать, что изменение гормонального статуса может модифицировать не только риск формирования РМЖ, но и характер прогрессии.

## РОЛЬ ФЕРМЕНТОВ МЕТАБОЛИЗМА ЭСТРОГЕНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ПРОГНОЗЕ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.Е. ШАШОВА, И.В. КОНДАКОВА, Е.М. СЛОНИМСКАЯ

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

**Целью работы** явилось изучение активности ферментов метаболизма эстрогенов в ткани рака молочной железы во взаимосвязи с клинкоморфологическими параметрами и оценка их прогностической значимости.

**Материал и методы.** Материалом для исследования явилась опухолевая ткань, взятая после выполненного радикального хирургического вмешательства у 85 больных РМЖ T<sub>1-4</sub>N<sub>0-3</sub>M<sub>0</sub> в возрасте 30–69 лет. Средний срок наблюдения за больными, включенными в исследование, составил 26 мес. Активность ароматазы, стероидсульфатазы, катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ) и суммарная 2/4-эстрогенгидроксилазная активность была оценена радиометрическими методами, активность глутатион-S-трансферазы (GST) – спектрофотометрически. Статистиче-

ский анализ результатов включал использование критерия Манна-Уитни, Краскол-Уоллиса, Гехана-Уилкса и метод Каплана-Майера.

**Результаты.** Было обнаружено, что у пациенток в возрасте до 40 лет наблюдается низкий уровень локального образования эстрогенов и низкий уровень инактивации метаболитов этих гормонов КОМТ и GST при высокой активности эстрогенгидроксилаз, которые способствуют образованию высокореакционных катехолэстрогенов ( $p<0,05$ ). При проведении дисперсионного анализа было обнаружено, что активность 2,4-эстрогенгидроксилаз статистически значимо различается в зависимости от возраста пациенток ( $p<0,05$ ; F=5,77). Показано достоверное увеличение активности КОМТ в группе больных с менопаузой, по сравнению с больными с со-

храненной менструальной функцией. Вероятно, избыток мутагенных катехолэстрогенов у молодых больных в репродуктивном периоде приводит к превалированию генотоксического пути канцерогенеза, тогда как у женщин более старших возрастных групп в постменопаузе высокий уровень локального синтеза эстрогенов и их своевременная инактивация приводит к превалированию промоторного пути канцерогенеза и развитию менее агрессивных форм рака.

Наблюдалось достоверное увеличение активности ароматазы, снижение активности GST и КОМТ в опухолевой ткани при увеличении размера опухоли с T<sub>1</sub> до T<sub>3</sub>. В результате дисперсионного анализа было выявлено, что с увеличением размера новообразований активность GST снижается ( $p < 0,01$ ;  $F = 9,74$ ). Таким образом, увеличение активности ферментов синтеза эстрогенов и снижение активности ферментов их инактивации являются неблагоприятным фактором, определяющим большие размеры новообразований. При увеличении количества вовлеченных в процесс метастазирования регионарных лимфоузлов выявлено достоверное снижение внутриопухолевой активности GST и нарастание активности КОМТ, что, вероятно,

может играть определенную роль в формировании наиболее злокачественного фенотипа опухоли с высоким метастатическим потенциалом. При оценке прогностической значимости активности ферментов метаболизма эстрогенов было выявлено, что активность ароматазы в опухоли менее 20,0 фмоль/мг белка в час и активность 2,4-эстрогенгидроксилаз более 230,0 пмоль/мг белка в час являются неблагоприятными факторами в отношении риска возникновения рецидивов. Для новообразований с активностью глутатион-S-трансферазы менее 20,0 мкмоль/мг белка в мин характерен неблагоприятный прогноз в плане развития отдаленных метастазов.

**Выводы.** Результаты исследования позволяют прояснить роль ферментов метаболизма эстрогенов в патогенезе РМЖ и предположить, что у пациенток молодого возраста, находящихся в репродуктивном периоде, опухоль развивается по генотоксическому пути канцерогенеза, в то время как у больных старшего возраста в состоянии постменопаузы, промоторный путь канцерогенеза превалирует над генотоксическим. Кроме того, ферменты метаболизма эстрогенов являются важными факторами образования метастазов и прогрессии заболевания.