УДК 618.1-008+618.19-006
[https://doi.org/10.31612/2616-4868.3\(17\).2021.09](https://doi.org/10.31612/2616-4868.3(17).2021.09)

ПРЕДИКТОРИ ТА ПРЕМОРБІДНІ СТАНИ РОЗВИТКУ ОНКОЗАХВОРЮВАНЬ ЖІНОЧОЇ СТАТЕВОЇ СФЕРИ, ЗОКРЕМА РАКУ ЕНДОМЕТРІЯ ТА РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

А. О. Петрук, О. О. Литвак, А. Б. Хабрат

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

Резюме

Мета дослідження: огляд нових потенційних діагностичних критеріїв предикторів та преморбідних станів розвитку онкозахворювань жіночої статеві сфери, зокрема раку ендометрія та раку молочної залози.

Матеріали та методи. В роботі були застосовані бібліографічний, інформаційно-аналітичний методи. Джерелами інформації були дані наукової літератури за темою дослідження, сучасні гайдаїни, огляд рандомізованих контрольованих досліджень.

Результати. Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що підвищенням ризиком розвитку раку жіночої статеві системи є наявність ожиріння та ЦД 2 типу. Потенційними механізмами їх зв'язку є гіперінсулінемія, гіперглікемія, хронічне запалення та інсулінорезистентність. Оскільки інсулін є основним регулятором метаболізму клітини та відноситься до тканинних факторів росту, гіперінсулінемія збільшує ризик розвитку раку. Гіперінсулінемія асоціюється зі збільшенням секреції андрогенів яєчниками і зниженням рівня протеїну, який зв'язує статеві гормони, що призводить до більш високої концентрації біологічно активних естрогенів, які також відомі як фактори ризику розвитку злоякісних пухлин жіночої статеві системи. В останні роки було виявлено, що при раку та ЦД 2 типу профілі PFAA є суттєво зміненими. Оскільки для синтезу ДНК, факторів росту пухлин, побудови нових кровоносних судин та дублювання всього їх вмісту в білках раковим клітинам потрібні певні амінокислоти, зміни профілів PFAA можуть використовуватись як біомаркери захворювань та розрізнення окремих типів раку на різних стадіях.

Висновки. В умовах зростання онкозахворюваності актуальним залишається питання ранньої діагностики та виявлення раку на до клінічних стадіях. Метаболізм білків при ракових станах залишається недостатньо зрозумілим і потребує додаткових досліджень з використанням більшого обсягу вибірки. Крім того, необхідно з'ясувати біологічні механізми, за допомогою яких амінокислоти можуть сприяти ризику та прогресуванню раку або іншим преморбідним станам. Визначення точного механізму, що лежить в основі змін у профілях PFAA, має великий потенціал для діагностики та лікування раку.

Ключові слова: предиктори, преморбідні стани, рак ендометрія, рак молочної залози, цукровий діабет 2 типу, інсулін, гіперплазія ендометрія, профілі PFAA.

ВСТУП

Наукова література містить значну кількість інформації, що стосується епідеміології, патогенезу, генетики, гормональних аспектів та молекулярної біології виникнення та розвитку онкозахворювань жіночої статеві системи, зокрема раку молочної залози (РМЗ) та раку ендометрія (РЕ).

У 2018 році прогнозована кількість нових випадків РМЗ в 28 країнах Європейського Союзу (ЄС) становила 404920, з прогнозованою щорічною захворюваністю на РМЗ з урахуванням віку 144,9/100000 та смертністю 32,9/100000, при 98755 передбачуваних смертей.[1] У 2018 році у всьому світі було близько 2,1 мільйона вперше виявлених випад-

ків РМЗ у жінок, що становило майже кожен четвертий випадок раку серед жінок, і 630 000 померло від нього.[2] У 2012 році 5-річна поширеність даної захворюваності у Європі становила 1 814 572 випадки та 6875 099 випадків у всьому світі.[1,2] Захворюваність на РМЗ зростає з моменту введення мамографічного скринінгу, удосконалення методів діагностики, поліпшення результатів лікування та продовжує зростати із старінням населення. У більшості країн Заходу за останні роки рівень смертності знизився, особливо у молодших вікових групах, через покращення лікування та попереднє виявлення.[4]

До найважливіших факторів ризику розвитку РМЗ належать: генетична схильність, вплив естрогенів (ендогенних та екзогенних, включаючи тривалу замісну гормонотерапію (ЗГТ)), іонізуюче випромінювання, низький рівень паритету вагітностей, висока щільність грудей та атипова гіперплазія в анамнезі. Також сприяють зростанню РМЗ цукровий діабет, дієта західного типу, ожиріння та вживання алкоголю. [3]

Щодо ранньої діагностики та виявлення РМЗ на доклінічній стадії, актуальним залишається питання впровадження національних чи регіональних популяційних скринінгових програм мамографії. Так, згідно доказових рекомендацій Європейської Ініціативної Комісії з питань раку молочної залози (ECIBC; European Commission Initiative on Breast Cancer) найбільшу користь для зниження смертності мамографічний скринінг має для жінок у віці 50–69 років, тоді як докази ефективності його проведення для жінок у віці 40–49 та 70–74 років є менше дослідженими. [5,6] Такі ж висновки знаходять у звіті про скринінг РМЗ за 2015 рік від Міжнародного агентства з дослідження раку (IARC). [7] У британському огляді рандомізованих контрольованих мамографічних досліджень було оцінено відносно зниження смертності від РМЗ на 20% у жінок у віці від 50 до 70 років. [8] Слід зазначити, що огляд наголошує на важливості врахування ризику надмірної діагностики та надмірного лікування, а також помилково позитивного скринінгу. Тим не менше, мамографічний скринінг та популяційні програми підвищення обізнаності щодо РМЗ, разом із вдосконаленим лікуванням, сприяють зменшенню смертності. Також немає єдиної думки щодо використання ультразвуку (УЗД) як додаткового методу скринінгу.

У жінок з обтяженим сімейним анамнезом щодо РМЗ (з або без доведених мутацій BRCA) щорічний скринінг за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) молочної залози в поєднанні з мамографією може виявити захворювання на більш сприятливі стадії порівняно з мамографічним скринінгом (ризик діагностування РМЗ II та вище стадії на 70% нижчий). Однак, достовірних даних про зниження смертності при поєднанні цих скринінгів немає.

Рекомендації скринінгу раку молочної залози:

- Регулярна (щорічна або кожні 2 роки) мамографія рекомендується жінкам у віці 50–69 років [I, A]. Регулярну мамографію також можна робити жінкам у віці 40–49 та 70–74 років, хоча докази користі менш відомі [II, B].

- Жінкам з обтяженим сімейним анамнезом щодо РМЗ, із доведеними мутаціями BRCA або без них, рекомендується проводити щорічну МРТ та щорічну мамографію (супутню або почергову) [III, A].

Рак ендометрія є найпоширенішим інвазивним гінекологічним раком і, насамперед, захворюванням жінок у постменопаузі, середній вік яких становить 60 років.[9] Ризик розвитку РЕ підвищений у жінок з гіперестрогенією, яка може бути обумовлена ожирінням, полікістозом яєчників, безпліддям, замісною гормональною терапією тільки естрогенами. Також ризик РЕ підвищений у жінок які не народжували і при інфікуванні вірусом папіломи людини. Хоч більшість випадків захворювання і діагностуються завдяки проявам клінічних симптомів, тим не менше, виявлені хворі перебувають на ранній стадії та мають високий рівень виживання. Відомо, що причиною РЕ є естрогенна терапія, якій не протидіє терапія прогестероном. Так, збільшення захворюваності, що спостерігалось у другій половині XX століття було пов'язано зі збільшенням призначення замісної гормональної терапії, надмірною популяризацією фітопрепаратів з високим вмістом естрогенів. При цьому жінки, які приймають комбіновану естроген-прогестеронову терапію, мають подібний ризик розвитку РЕ як і жінки, що не приймають постменопаузальну гормональну терапію. Також при терапії тамоксифеном спостерігається подвоєння ризику розвитку РЕ, що виявляється у річному показнику 2,30 випадки на 1000 для жінок, які приймають тамоксифен, проти 0,91 випадків на 1000 для жінок, які отримували плацебо. Також слід зазначити, що підвищений ризик спостерігався переважно у жінок у постменопаузі. Серед інших факторів ризику — ожиріння, дієта з високим вмістом жиру та такі репродуктивні фактори, як нуліпарність, синдром полікістозу яєчників, рання менархе та пізня менопауза. Спадковий неполіпозний колоректальний рак (HNPCC, синдром Лінча) пов'язаний із помітно підвищеним ризиком РЕ порівняно з жінками в загальній популяції. Серед жінок, які є носіями HNPCC, сукупна захворюваність на рак ендометрію коливається від 20% до 60% у віці до 70 років. Цей ризик незначно відрізняється від мутації білків MLH1 ризик розвитку РЕ у віці 70 років становить 25%, тоді як носії мутацій MSH2 того ж віку мають ризик від 35 до 40%. Середній вік діагнозу для носіїв MLH1 або MSH2 становить 47 років порівняно з 60 роками для неспадкованих форм РЕ.

На сучасному етапі вивчення потенційною основою для формування злоякісних пухлин та провідною патологічною ланкою в розвитку аномальних маткових кровотеч і як потенційна основа для формування злоякісних пухлин розглядаються гіперпластичні процеси ендометрія (ГПЕ). Це патологічна проліферація залоз ендометрія, що проявляється спектром атипових морфологічних, архітектурних та цитологічних порушень, які призводять до збільшення залозисто-стромального співвідношення в ендометрії. Малігнізація гіперпластично зміненого ендометрія коливається в доволі широких межах — від 20 до 30%. До предикторів розвитку ГПЕ відносять екстрагенітальну патологію та аутоімунні захворювання, що призводять до хронічних запальних процесів внутрішніх статевих органів жінки та супроводжуються відносною або абсолютною гіперестрогенією, хронічною ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази, що в свою чергу веде до пошкодження рецепторного апарату ендометрія з набуттям окремими клітинами ендометрія проліферативної автономії, до порушення гістологічної диференціації клітин ендометрія на фоні пригнічення процесів апоптозу, порушення процесів тканинного ремодулювання, дисметаболізації матриксних металопротеаз на фоні загальної низької проліферативної активності ендометрія в цілому. Зокрема, у жінок в перименопаузі виснаження гаметопродукуючої та гормональної функції яєчників, в умовах порушення тиреоїдної секреції, призводить до розвитку комплексу, тісно пов'язаних між собою, нейрометаболических змін гомеостазу організму в цілому, отримавших назву « перименопаузальний метаболічний синдром », який може служити предиктором розвитку рецидиву гіперпластичного, передонкологічного та онкологічного процесу в ендометрії.[10,24]

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Огляд нових потенційних діагностичних критеріїв предикторів та преморбідних станів розвитку онкозахворювань жіночої статеві сфери, зокрема раку ендометрія та раку молочної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В роботі були застосовані бібліографічний, інформаційно-аналітичний методи. Авторами досліджено дані наукової літератури за темою дослідження, сучасні гадлайни, огляди рандомізованих контрольованих досліджень.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Численні дослідження, проведені останніми роками, підтверджують наявність зв'язку між ЦД та онкологічними захворюваннями. Більшість досліджень з оцінки ризику розвитку і смерті від раку

проводилися на когорті пацієнтів з ЦД 2-го типу або без уточнення типу діабету. Відносно ризику розвитку раку у хворих на ЦД 1-го типу дані суперечливі, проте в ряді мета-аналізів відзначено невелике збільшення розвитку онкозахворювань у пацієнтів з ЦД 1-го типу.

Відомо, що інсулін є основним регулятором метаболізму клітини та відноситься до тканинних факторів росту. Ефекти інсуліну в клітинах-мішенях опосередковуються через інсулінові рецептори (ІР), які є трансмембранними білками і відносяться до тирозинкіназних рецепторів. Гіперінсулінемія — як ендогенна (предіабет, метаболічний синдром, ожиріння, ЦД 2-го типу, синдром полікістозних яєчників), так і екзогенна (інсулінотерапія діабету) збільшує ризик розвитку раку, оскільки для росту більшості ракових клітин потрібен інсулін. Гіперінсулінемія асоціюється зі збільшенням секреції андрогенів яєчниками і зниженням рівня протейну, який зв'язує статеві гормони, що призводить до більш високої концентрації біологічно активних естрогенів, які також відомі як фактори ризику розвитку злоякісних пухлин жіночої статеві системи.

Механізми реалізації онкогенезу при ЦД:

1) Інсулін стимулює ріст ракових клітин, головним чином через свої власні рецептори;

1) У більшості ракових клітин відбувається гіперекспресія ІР, при цьому переважають його А-ізоформи, які мають більш виражений мітогенний ефект в порівнянні з В-ізоформами;

2) Гіперінсулінемія може сприяти канцерогенезу опосередковано — через вплив інсуліноподібного фактору росту 1 (ІФР-1). Інсулін знижує печінкову продукцію білка зв'язуючого ІФР-1 і, можливо, ІФР-2, що призводить до підвищення рівнів циркулюючого вільного, біологічно-активного ІФР-1. ІФР-1 володіє більш вираженою мітогенною і антиапоптотичною дією, ніж інсулін, і може діяти в якості стимулятора росту пухлинних клітин;

3) У більшості хворих на ЦД 2-го типу є надлишок жирової тканини. Жирова тканина є активним ендокринним органом, який продукує вільні жирні кислоти, інтерлейкін-6 (ІЛ-6), інгібітор активатора плазміногену-1 (ІАП-1), адипонектин, лептин і фактор некрозу пухлин-альфа. Кожен з цих факторів може мати етіологічну роль в злоякісній трансформації або прогресуванні раку.

Потенційними механізмами зв'язку раку та ЦД 2 типу є гіперінсулінемія, гіперглікемія, хронічне запалення та інсулінорезистентність. Метаболізм амінокислот у печінці глюконеогенним шляхом підвищує рівень глюкози, що сприяє секреції інсуліну з підшлункової залози. Інсуліноподібний фактор росту 1 (ІГФ-1) та інсулін активують мішень комплексу

рапаміцину 1 (mTORC1) та рибосомний білок S6 кіназа $\beta 1$ (S6K1), постійна активація яких призводить до сериного фосфорилування рецепторів інсуліну IRS-1 та IRS-2. Отримана інсулінорезистентність збільшує потребу в інсуліні для утилізації надлишку глюкози. Довготривалий вплив може негативно вплинути на функцію острівців, що призведе до неадекватної реакції на інсулін та призведе до початку ЦД 2 типу. З іншого боку, підвищений ризик розвитку раку мають і деякі резистентні до інсуліну особи, які здатні підтримувати ступінь гіперінсулінемії, необхідної для підтримки нормальної (або майже нормальної) толерантності до глюкози.

**mTORC1, білок, що є ключовим компонентом сигнального шляху, що стимулює ріст клітин шляхом пришвидшення біогенезу рибосом і трансляції, сповільнення деградації білків та активації захоплення поживних речовин із середовища;*

**рапаміцин — бактерійний токсин *Streptomyces hydropiscus*, що використовується в клініці як імуносупресант і протираковий препарат.*

Результати епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ожиріння та ЦД2 позитивно корелюють із підвищеним ризиком кількох видів раку, зокрема раку жіночої статеві системи. Основний зв'язок між ожирінням, ЦД 2 типу та раком пов'язаний з резистентністю до інсуліну, гіперінсулінемією та порушеннями в сигнальних системах IGF. Інсулінорезистентність, переплетена з гіперінсулінемією, є одним із можливих основних механізмів прямого зв'язку між ЦД 2 типу та раком, що реалізується за рахунок впливу гіперінсулінемії на сигнальні шляхи інсуліну та інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1)[9] та впливу інсулінорезистентності на опосередковані ліпідами механізми, або на метаболічні відхилення при ожирінні. Серед численних метаболітів, як біомаркери захворювань, можуть використовуватись амінокислоти, оскільки вони беруть участь у синтезі білка та є регуляторами метаболізму. Гіпераміноацидемія у пацієнтів із ожирінням виявляється підвищеним рівнем пулу вільних амінокислот (PFAA), включаючи незамінні амінокислоти з розгалуженим ланцюгом (BCAAs), а саме: валін (Val), лейцин (Leu), ізолейцин (Ile) та ароматичні амінокислоти (AAAs); а саме: тирозин (Tyr) та фенілаланін (Phe). Метаболічні зміни білків визначаються і при інсулінорезистентності, ЦД 2 типу та раку. В останні роки було виявлено, що профілі PFAA суттєво змінені у пацієнтів з діабетом та/або раком.[11,12] Причинно-наслідкові механізми таких змін ще недостатньо вивчені, однак змінений профіль PFAA, може бути перспективним біомаркером для розуміння етіології, патогенезу та розрахунку ризику розвитку цих захворювань, враховуючи низьку специфічність змін PFAA через розбіжності таких характеристик як вік, стать, етнічне походження, сту-

пінь ожиріння, дієта, різні типи та стадії раку, різні методи вимірювання амінокислот.

Інсулін вже давно визнаний регулятором комплексу дегідрогенази альфа-кетокислоти з розгалуженим ланцюгом — ферментного комплексу, що бере участь у катаболізмі BCAA.[12] Встановлено, що резистентність до інсуліну знижує ферментативну активність комплексу дегідрогенази альфа-кетокислот з розгалуженою ланцюгом а, отже, пригнічує катаболізм BCAA. Таким чином між резистентністю до інсуліну та циркулюючими концентраціями BCAA існує позитивний зв'язок.[13,14] Крім того, резистентність до інсуліну корелює із змінами деяких інших вільних амінокислот, включаючи AAAs, аланін (Ala), пролін (Pro) та гліцин (Gly).

Для синтезу ДНК, факторів росту пухлин, побудови нових кровоносних судин та дублювання всього їх вмісту в білках раковим клітинам потрібні певні амінокислоти, наприклад, глутамін (Gln), гліцин (Gly), аспарагінова кислота (Asp) та серин (Ser).[15]

З 2005 по 2015 роки було проведено 20 досліджень, при яких визначали профілі PFAA у хворих на рак. Одними з перших (Vissers YL et al.) проаналізували концентрацію PFAA у трьох типів онкологічних хворих з різним рівнем схуднення, тобто раку молочної залози (без втрати ваги), раку товстої кишки (випадкове схуднення) та раку підшлункової залози (часте схуднення). Вони виявили значне зниження рівня аргініну (Arg), незалежно від типів та стадій пухлини, втрати ваги або індексу маси тіла. [16] Цей висновок наводить на думку, що зниження Arg є специфічною ознакою наявності злоякісної пухлини. Вони також виявили, що концентрація BCAA у всіх онкологічних хворих була нижчою, ніж у контрольній групі. Слід зазначити, що зміни рівня PFAA залежать від стадії та типу раку. В іншому дослідженні (Gu Y. et al.) вивчали профілі PFAA у 56 пацієнтів із раком шлунка, 28 пацієнтів із раком молочної залози, 33 пацієнтами із раком щитовидної залози та 137 пацієнтів контрольної групи. Було встановлено, що рівень гістидину (His) значно знижений у хворих на РМЗ. Це дослідження також показало, що Ala, Arg, Asp та цистеїн (Cys) сприяють розмноженню ракових клітин.[17] Окрім різних типів раку, варіація структури PFAA у пацієнтів була обумовлена різними стадіями захворювання.

У 2013 році група дослідників (Poschke I. et al.), обстеживши 41-го пацієнта з РМЗ, повідомляли про підвищення рівня Glu, Ser, Gln, Ala, Val, Phe, Ile та Leu, що корелювало із запальним станом та підтипом пухлини.[18] Подібне збільшення рівня амінокислот, а саме Orn, Glu і Trp у хворих на РМЗ, спостерігалось ще в дослідженнях минулого століття. Однак інше дослідження у 196 пацієнтів продемонструвало зниження рівня Gln, Tyr, Phe, His та Trp, та збільшення Thr, Ser, Pro, Gly, Ala, Orn та Lys.[19]

На профілі PFAA можуть впливати різні фактори, включаючи кількість та/або склад харчового білка, метаболізм м'язового білка, а також лабільний запас білка в різних тканинах. Очевидно, що характер і ступінь змін профілю PFAA залежать від типу раку та стадії захворювання. Визначення точного механізму, що лежить в основі змін у профілях PFAA, має великий потенціал для діагностики та лікування раку. Так, спираючись на ефект Варбурга (схильність більшості ракових клітин виробляти енергію шляхом активного гліколізу з утворенням молочної кислоти, що майже в 200 разів вище ніж в нормальних тканинах), ракові клітини широко використовують Gln для продукування АТФ (аденозин-трифосфату) для підтримки анаболізму, який необхідний для росту та розростання пухлини. [20,24,25] Хоча споживання Gln збільшується в більшості пухлин, деякі ракові клітини можуть виживати і розмножуватися, використовуючи лише глюкозу.[21]

ВИСНОВКИ

І хоча наше розуміння змін метаболізму PFAA при ракових станах залишається недостатньо зрозумілим і потребує додаткових досліджень з використанням більшого обсягу вибірки, профілювання PFAA

має клінічну користь для виявлення та розрізнення окремих типів раку на різних стадіях. Крім того, необхідно з'ясувати біологічні механізми, за допомогою яких амінокислоти можуть сприяти ризику та прогресуванню раку або іншим преморбідним станам (зокрема ЦД 2 типу), оскільки ролі інсулінорезистентності, чи гіперінсулінемії, чи гіперглікемії в регулюванні ферментів, що використовують амінокислоти, досі недостатньо зрозумілі.[22,23]

ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В умовах зростання онкозахворюваності актуальним залишається питання ранньої діагностики та виявлення раку на до клінічних стадіях. Метаболізм білків при ракових станах залишається недостатньо зрозумілим і потребує додаткових досліджень з використанням більшого обсягу вибірки. Крім того, необхідно з'ясувати біологічні механізми, за допомогою яких амінокислоти можуть сприяти ризику та прогресуванню раку або іншим преморбідним станам. Визначення точного механізму, що лежить в основі змін у профілях PFAA, має великий потенціал для діагностики та лікування раку, зокрема раку молочної залози та ендометрія.

ЛІТЕРАТУРА

1. ECIS-European Cancer Information System. URL: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (25 March 2019, date last accessed).
2. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. CA Cancer J Clin. 2018. 68. 394-424.
3. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. August 2019. URL: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
4. Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database / Autier P., Boniol M., La Vecchia C., et al. BMJ. 2010. 341. 3620.
5. European guidelines for breast cancer screening and diagnosis. URL: <https://publications.europa.eu/s/jPcX> (25 March 2015, 2019, date last accessed).
6. Gotzsche P. C., Nielsen M. Screening for breast cancer with mammography. Cochrane Database Syst Rev. 2011. 1. CD001877.
7. Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group / Lauby-Secretan B., Scoccianti C., Loomis D., et al. N Engl J Med. 2015. 372. 2353-2358.
8. Independent U. K. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Lancet. 2012. 380. 1778-1786
9. American Cancer Society: Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. URL: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer.html> (Last accessed March 24, 2021).
10. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Endometrial Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version. 2021. Mar 24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
11. Early detection of colon cancer by amino acid profiling using AminoIndex Technology: a case report / Yatabe J., Yatabe M. S., Ishibashi K., Nozawa Y., Sanada H.. Diagn Pathol. 2013. 8. 203.
12. Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity / Lackey D. E., Lynch C. J., Olson K. C., Mostaedi R., Ali M., Smith W. H. et al.. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2013. 304. E1175–E1187.
13. Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss / Shah S. H., Crosslin D. R., Haynes C. S., Nelson S., Turer C. B., Stevens R. D. et al.. Diabetologia .2012. 55. 321-330.
14. Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults / Wurtz P.,

- Soininen P., Kangas A. J., Rönnemaa T., Lehtimäki T., Kähönen M. et al. *Diabetes Care*. 2013. 36. 648-655.
15. Huang J., Plass C., Gerheuser C. Cancer chemoprevention by targeting the epigenome. *Curr Drug Targets*. 2011. 12. 1925-1956.
 16. Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? / Vissers Y. L., Dejong C. H., Luiking Y. C., Fearon K. C., Meyenfeldt M. F., Deutz N. E. *Am J Clin Nutr*. 2005. 81. 1142-1146.
 17. Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer / Gu Y., Chen T., Fu S., Sun X., Wang L., Wang J. et al. *J Transl Med*. 2015. 13. 35.
 18. Poschke I., Mao Y., Kiessling R., Boniface J. Tumor-dependent increase of serum amino acid levels in breast cancer patients has diagnostic potential and correlates with molecular tumor subtypes. *J Transl Med*. 2013. 11. 290.
 19. Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection / Miyagi Y., Higashiyama M., Gochi A., Akaike M., Ishikawa T., Miura T. et al. *PLoS One*. 2011. 6. e24143.
 20. Targeting glutamine metabolism in breast cancer with aminooxyacetate / Korangath P., Teo W. W., Sadik H., Han L., Mori N., Huijts C. M. et al. *Clin Cancer Res*. 2015. 21. 3263-3273.
 21. Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells / Cheng T., Suderth J., Yang C., Mullen A. R., Jin E. S., Mates J. M. et al. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011. 108. 8674-8679.
 22. Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men / Tai E. S., Tan M. L.S., Stevens R. D., Low Y. L., Muehlbauer M. J., Goh D. L.M. et al. *Diabetologia*. 2010. 53. 757-767.
 23. Plasma amino acid profiles of breast cancer patients early in the trajectory of the disease differ from healthy comparison groups Barnes T., Bell K., DiSebastiano K.M., Vance V., Hanning R., Russell C. et al. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2014. 39. 740-744.
 24. American Cancer Society: Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. URL: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer.html>. (Last accessed March 24, 2021).
 25. Metabolite profiles and the risk of developing diabetes / Wang T. J., Larson M. G., Vasan R. S., Cheng S., Rhee E. P., McCabe E. et al. *Nat Med*. 2011. 17. 448-453.

REFERENCES

1. ECIS-European Cancer Information System. Retrieved from <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>
2. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I. et al. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.*, 68: 394-424.
3. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. (2019). Retrieved from <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz173>.
4. Autier, P., Boniol, M., La, Vecchia C., et al. (2010). Disparities in breast cancer mortality trends between 30 European countries: retrospective trend analysis of WHO mortality database. *BMJ*, 341: c3620.
5. European guidelines for breast cancer screening and diagnosis. Retrieved from <https://publications.europa.eu/s/jPcX>.
6. Gotzsche, P. C., Nielsen, M. (2011). Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 1: CD001877.
7. Lauby-Secretan, B., Scoccianti, C., Loomis, D., et al. (2015). Breast-cancer screening—viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.*, 372: 2353-2358.
8. Independent, U. K. (2012). The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. *Lancet*, 380: 1778-1786.
9. American Cancer Society: Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? (2021). Atlanta, Ga: American Cancer Society. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer.html>
10. PDQ Screening and Prevention Editorial Board. Endometrial Cancer Screening (PDQ®): Health Professional Version (2021). Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
11. Yatabe, J., Yatabe, M.S., Ishibashi, K., Nozawa, Y., Sanada, H. (2013). Early detection of colon cancer by amino acid profiling using AminoIndex Technology: a case report. *Diagn Pathol*, 8: 203.
12. Lackey, D.E., Lynch, C.J., Olson, K.C., Mostaedi, R., Ali, M., Smith, W.H. et al. (2013). Regulation of adipose branched-chain amino acid catabolism enzyme expression and cross-adipose amino acid flux in human obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 304: E1175–E1187.
13. Shah, S.H., Crosslin, D.R., Haynes, C.S., Nelson, S., Turer, C.B., Stevens, R.D. et al. (2012). Branched-chain amino acid levels are associated with improvement in insulin resistance with weight loss. *Diabetologia*, 55: 321-330.
14. Wurtz, P., Soininen, P., Kangas, A.J., Rönnemaa, T., Lehtimäki, T., Kähönen, M. et al. (2013). Branched-chain and aromatic amino acids are predictors of insulin resistance in young adults. *Diabetes Care*, 36: 648-655.

15. Huang, J., Plass, C., Gerheuser, C. (2011). Cancer chemoprevention by targeting the epigenome. *Curr Drug Targets*, 12: 1925-1956.
16. Vissers, Y. L., Dejong, C.H., Luiking, Y.C., Fearon, K.C., Meyenfeldt, M.F., Deutz, N.E. (2005). Plasma arginine concentrations are reduced in cancer patients: evidence for arginine deficiency? *Am J Clin Nutr*, 81: 1142-1146.
17. Gu, Y., Chen, T., Fu, S., Sun, X., Wang, L., Wang, J. et al. (2015). Perioperative dynamics and significance of amino acid profiles in patients with cancer. *J Transl Med*, 13: 35.
18. Poschke, I., Mao, Y., Kiessling, R., Boniface, J. (2013). Tumor-dependent increase of serum amino acid levels in breast cancer patients has diagnostic potential and correlates with molecular tumor subtypes. *J Transl Med*, 11: 290.
19. Miyagi, Y., Higashiyama, M., Gochi, A., Akaike, M., Ishikawa, T., Miura, T. et al. (2011). Plasma free amino acid profiling of five types of cancer patients and its application for early detection. *PLoS One*, 6: e24143.
20. Korangath, P., Teo, W.W., Sadik, H., Han, L., Mori, N., Huijts, C.M. et al. (2015). Targeting glutamine metabolism in breast cancer with aminooxyacetate. *Clin Cancer Res*, 21: 3263-3273.
21. Cheng, T., Sudderth, J., Yang, C., Mullen, A.R., Jin, E.S., Mates, J.M. et al. (2011). Pyruvate carboxylase is required for glutamine-independent growth of tumor cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 108: 8674-8679.
22. Tai, E.S., Tan, M.L.S., Stevens, R.D., Low, Y.L., Muehlbauer, M.J., Goh, D.L.M. et al. (2010). Insulin resistance is associated with a metabolic profile of altered protein metabolism in Chinese and Asian-Indian men. *Diabetologia*, 53: 757-767.
23. Barnes, T., Bell, K., DiSebastiano, K.M., Vance, V., Hanning, R., Russell, C. et al. (2014). Plasma amino acid profiles of breast cancer patients early in the trajectory of the disease differ from healthy comparison groups. *Appl Physiol Nutr Metab*, 39: 740-744.
24. American Cancer Society: Detailed Guide: Endometrial Cancer: What are the Risk Factors for Endometrial Cancer? Atlanta, Ga: American Cancer Society, 2005. Retrieved from <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer.html>.
25. Wang, T.J., Larson, M.G., Vasan, R.S., Cheng, S., Rhee, E.P., McCabe, E. et al. (2011). Metabolite profiles and the risk of developing diabetes. *Nat Med*, 17: 448-453.

*Резюме***ПРЕДИКТОРЫ И ПРЕМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ РАЗВИТИЯ ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ, ВКЛЮЧАЯ РАК ЭНДОМЕТРИЯ И РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ****А. О. Петрук, Е. О. Литвак, А. Б. Хабрат А. Б.**

Государственное научное учреждение «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, г. Киев, Украина

Цель исследования: обзор новых потенциальных диагностических критериев предикторов и преморбидных состояний развития онкозаболеваний женской половой сферы, в том числе рака эндометрия и рака молочной железы.

Материалы и методы. В работе были применены библиографический, информационно-аналитический методы. Источниками информации были данные научной литературы по теме исследования, современные гадлайны, обзор рандомизированных контролируемых исследований.

Результаты. Результаты эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что повышенным риском развития рака женской половой системы является наличие ожирения и СД 2 типа. Потенциальными механизмами их связи является гиперинсулинемия, гипергликемия, хроническое воспаление и инсулинорезистентность. Поскольку инсулин является основным регулятором метаболизма клетки и относится к тканевым факторам роста, гиперинсулинемия увеличивает риск развития рака. Гиперинсулинемия ассоциируется с увеличением секреции андрогенов яичниками и снижением уровня протектина, связывающего половые гормоны, что приводит к более высокой концентрации биологически активных эстрогенов, которые также известны как факторы риска развития злокачественных опухолей женской половой системы. В последние годы было обнаружено, что при раке и СД 2 типа профили PFAA существенно изменены. Поскольку для синтеза ДНК, факторов роста опухолей, построения новых кровеносных сосудов и дублирования всего их содержания в белках раковым клеткам нужны определенные аминокислоты, изменения профилей PFAA могут использоваться как биомаркеры заболеваний и различия отдельных типов рака на разных стадиях.

Выводы. В условиях роста онкозаболеваемости актуальным остается вопрос ранней диагностики и выявления рака на клинических стадиях. Метаболизм белков при раковых состояниях остается недостаточно ясным и требует дополнительных исследований с использованием большого объема выборки. Кроме того, необходимо выяснить биологические механизмы, с помощью которых аминокислоты могут способствовать риску и прогрессирования рака или другим преморбидным состояниям. Определение точного механизма, лежащего в основе изменений в профилях PFAA, имеет большой потенциал для диагностики и лечения рака.

Ключевые слова: предикторы, преморбидные состояния, рак эндометрия, рак молочной железы, сахарный диабет 2 типа, инсулин, гиперплазия эндометрия, профили PFAA.

Summary

PREDICTORS AND PREMORBID CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF FEMALE GENITAL CANCER, IN PARTICULAR ENDOMETRY CANCER AND BREAST CANCER

A. Petruk, O. Lytvak, A. Khabrat

State Institution of Science «Research and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Administrative Department, Kyiv, Ukraine

Objective: to review a new potential diagnostic criteria for predictors and premorbid conditions of female genital cancer, including endometrial cancer and breast cancer.

Materials and methods. Bibliographic, information-analytical methods were used in the work. Sources of information were data from the scientific literature on the topic of the study, modern guidelines, a review of randomized controlled trials.

Results. The results of epidemiological studies suggest that the increased risk of cancer of the female reproductive system is the presence of obesity and type 2 diabetes. Potential mechanisms of their association are hyperinsulinemia, hyperglycemia, chronic inflammation, and insulin resistance. Because insulin is a major regulator of cell metabolism and is a tissue growth factor, hyperinsulinemia increases the risk of cancer. Hyperinsulinemia is associated with increased secretion of androgens by the ovaries and decreased levels of the protein that binds sex hormones, leading to higher concentrations of biologically active estrogens, which are also known to be risk factors for female genital cancer. In recent years, PFAA profiles have been found to be significantly altered in cancer and type 2 diabetes. Because cancer cells require certain amino acids to synthesize DNA, tumor growth factors, build new blood vessels, and duplicate all of their protein content, changes in PFAA profiles can be used as biomarkers of disease and different types of cancer at different stages.

Conclusions. With the growing incidence of cancer, the issue of early diagnosis and detection of cancer in the pre-clinical stages remains relevant. Protein metabolism in cancer remains unclear and requires further research using a larger sample size. In addition, the biological mechanisms by which amino acids may contribute to the risk and progression of cancer or other premorbid conditions need to be elucidated. Determining the exact mechanism underlying changes in PFAA profiles has great potential for cancer diagnosis and treatment.

Key words: predictors, premorbid conditions, endometrial cancer, breast cancer, type 2 diabetes mellitus, insulin, endometrial hyperplasia, PFAA profiles.

Інформація про авторів знаходиться на сайті <http://www.cp-medical.com>.

Дата надходження до редакції – 1.10.2021 р.