



Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы

© Н.Б. Чагай^{1*}, А.М. Мкртумян²

¹Ставропольский краевой клинический консультативно-диагностический центр, Ставрополь, Россия; ²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

Метилирование катехолэстрогенов осуществляется при участии фермента катехол-О-метилтрансферазы, синтез и активность которого кодируется геном *COMT*. Подавление экспрессии гена *COMT* формирует риск развития эстрогензависимых опухолей. Одним из факторов, определяющих статус общего метилирования в организме, является ожирение.

Существует два основных типа жировой ткани, отличающихся по своим функциональным и метаболическим характеристикам, а также микроскопическому строению: белая (white adipose tissue — WAT) и бурая (brown adipose tissue — BAT) жировая ткань. Процесс липолиза WAT контролируется гормончувствительной липазой, зависимой в большой степени от катехоламинов. BAT — специализированный тип жировой ткани, основной функцией которого является производство тепла. Активация катехоламинами центральных и периферических β_3 -адренергических рецепторов является пусковым фактором термогенеза зрелой BAT.

У больных с ожирением развивается гипоксия жировой ткани, дисфункция WAT и BAT. Наблюдается «отбеливание» бурых адипоцитов, проявляющееся деградацией митохондриального аппарата. Адренергическая стимуляция термогенеза BAT оказывается невосстановленной. Перенаправление стимуляции катехоламинами гормончувствительной липазы на WAT, повышение потребности к усилению экспрессии *COMT* — таковы вероятные последствия измененного метаболизма BAT. Эстрогены являются естественными модуляторами липолиза (путем избирательного влияния на активность гормончувствительной липазы) и регуляторами термогенеза BAT. Ожирение сопровождается развитием гиперэстрогении вследствие усиления синтеза эстрогена. Однако период постменопаузы характеризуется снижением общей массы и активности BAT. Роль BAT в прогрессии или торможении роста эстрогензависимой опухолевой ткани в пременопаузальном и постменопаузальном возрасте не изучена и представляет интерес для исследователей. Обсуждается возможная связь между активностью бурых адипоцитов и экспрессией гена *COMT* в контексте риска развития доброкачественной дисплазии и рака молочной железы.

Ключевые слова: бурая жировая ткань, эстрогены, рак молочной железы.

Methylation of estrogens, obesity and breast cancer

© Natalya B. Chagay^{1*}, Ashot M. Mkrtumyan²

¹Stavropol Regional Clinical Consultative and Diagnostic Center, Stavropol, Russia; ²Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Methylation of catechol estrogens is catalyzed by catechol-O-methyltransferase. Synthesis and activity of this enzyme is encoded by the *COMT* gene. Downregulation of *COMT* expression is responsible for the risk of developing estrogen-dependent tumors. Obesity is a factor determining the overall methylation status in the body.

There are two main types of adipose tissue differing in their functional and metabolic characteristics, as well as the microscopic structure: white adipose tissue (WAT) and brown adipose tissue (BAT). Lipolysis of WAT is controlled by hormone-sensitive lipase, which depends on catecholamine dependent. BAT is a special type of adipose tissue whose main function is to produce heat. Activation of β_3 -adrenergic receptors by catecholamines, both at the central and peripheral levels, is the primary mechanism regulating thermogenesis in mature BAT.

Obese patients develop adipose tissue hypoxia, as well as WAT and BAT dysfunction. Adrenergic stimulation of thermogenesis is unclaimed because of «whitening» of brown adipocytes, which manifests itself as degradation of mitochondria. Redirection of stimulation of hormone-sensitive lipase by catecholamines to WAT and the increased need to enhance *COMT* expression are the potential consequences of modifying the BAT metabolism.

Estrogens are natural modulators of lipolysis (as they selectively affect activity of hormone-sensitive lipase) and regulators of BAT thermogenesis. Obesity is accompanied by elevated synthesis of estrone. However, in postmenopausal women it is characterized by a decrease in the total mass and activity of BAT. The role of BAT in the progression or inhibition of growth of the estrogen-dependent tumor tissue at premenopausal and postmenopausal age has not been studied yet and is of interest to researchers. The possible correlation between the activity of brown adipocytes and the *COMT* expression level is discussed in the context of the risk of developing benign breast dysplasia and cancer.

Keywords: brown adipose tissue, estrogens, breast cancer

Эстрогенопосредованная пролиферация является одним из ключевых процессов регуляции нормального роста и развития молочной железы (МЖ). В условиях повышенного синтеза и/или замедленной инактивации эстрогенов эпителий МЖ наиболее чувствителен к мутагенному или aberrативному воздействию, так как чаще вступает в фазу митотического цикла и ограничен во времени, необходимым для репарации повреждений.

Доброкачественная дисплазия МЖ (ДДМЖ) не является облигатным предраком. Однако формирование пролиферативных форм ДДМЖ и неотформация ткани МЖ в любом возрасте может осуществляться под влиянием одних и тех же факторов. Поэтому изучение влияния модифицируемых факторов риска на организм женщины в репродуктивном возрасте имеет колоссальное значение с точки зрения профилактики любых типов опухолей МЖ.

Метаболизм эстрогенов

Биотрансформация эстрадиола осуществляется по двум направлениям:

1) преобразование в менее активный эстрон с помощью фермента 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы (17 β -HSD) (процесс обратимый);

2) собственно метаболизм как самого эстрадиола, так и эстрона, полная инактивация с последующим выведением из организма конечных продуктов.

Главным органом метаболизма эстрогенов является печень, но осуществляется он и в периферических тканях. Экскреция неактивных метаболитов эстрогенов происходит в конъюгированном виде, в составе эфиров с серной или глюкуроновой кислотами, преимущественно с желчью.

Первым этапом метаболизма является ферментативное гидроксирование (присоединения ОН-группы к углеродным атомам в различных положениях молекулы эстрогена). Основными путями гидроксирования является образование катехолэстрогенов (2-ОН- и 4-ОН-производных) и 16 α -ОН-производных эстрогенов. 2-ОН-эстрадиол (2-ОН-E2) и 4-ОН-эстрадиол (4-ОН-E2) могут трансформироваться, соответственно, в 2-ОН-эстрон (2-ОН-E1) и 4-ОН-эстрон (4-ОН-E1) [1].

Для 2-ОН-эстрогенов характерно слабое связывание с классическими рецепторами эстрадиола (ER). Тем не менее оно обеспечивает защиту от взаимодействия с более активными гормонами и метаболитами, препятствуя избыточной пролиферативной активности. Для 4-ОН-производных характерна низкая скорость выведения из организма, что способствует более продолжительному их воздействию на организм. Кроме этого, их отличает большая тканевая концентрация и хорошее связывание с ER. 16 α -ОН-E1 является мощным агонистом эстрогенов, митогенность которого превосходит таковую эстрадиола [2].

16 α -гидроксирование E2 и E1 завершается образованием эстриола — конечного продукта, конъюгат которого с глюкуроновой кислотой выводится почками. Катехолэстрогены (2-ОН-E2 и 4-ОН-E2, 2-ОН-E1 и 4-ОН-E1) вступают во второй этап метаболизма — метилирование гидроксиметаболитов [2, 3].

В результате метилирования катехолэстрогены превращаются в неактивные метоксиметаболиты (2-метоксиэстрадиол и 4-метоксиэстрадиол, трансформируемые, соответственно, в 2-метоксиэстрон и 4-метоксиэстрон). Обязательным условием полной инактивации катехолэстрогенов является доступность не только метильных групп, но и антиоксидантов [4]. При дефиците антиоксидантов [2] из катехолэстрогенов образуются хиноны или семихиноны.

Хиноны и семихиноны обладают высокой повреждающей активностью в отношении ДНК, т.е. генотоксичностью [1, 2]. Однако дериваты 2-катехол-

эстрогенов (2,3-хиноны) считаются безопасными в отношении канцерогенеза. Они образуют с ДНК стабильные комплексы (ДНК-аддукты), сохраняющиеся в молекуле ДНК до полного завершения репарации. В отличие от 2,3-хинонов, производные 4-катехолэстрогенов (3,4-хиноны) высвобождаются от связи с ДНК, оставляя после себя нерепарируемые участки и закрепляя повреждение молекулы ДНК в последующих поколениях клеток. Активность 4-ОН-эстрогенов и их производных как канцерогенов не вызывает сомнений.

Сбалансированный метаболизм эстрогенов включает превращение 4-ОН-E2 в его метоксипроизводное как в печени, так и во внепеченочных тканях. Следовательно, недостаточная активность метилирования в эпителии молочной железы препятствует перенаправлению метаболизма в проканцерогенном направлении [5].

Метилирование как основной механизм детоксикации организма

Метилирование эстрогенов

Процессы метилирования веществ до их метоксипроизводных (перенос метильных групп (-CH₃) на белки, полисахариды, фосфолипиды, ДНК, РНК) являются главными в инактивации не только гормонов, но и различных соединений, предназначенных для выведения из организма.

Классический донатор подвижных метильных групп — метионин (незаменимая аминокислота), поступающий в организм человека в составе белков пищи. При участии фермента метионин-аденозилтрансферазы из метионина образуется макроэргическое коферментное производное S-аденозилметионин (SAM). SAM является донатором метила для 200 метилтрансферазных преобразований ДНК, РНК, белков и метаболитов, участвуя в очень многих метаболических и сигнальных путях [6].

Метилирование катехолэстрогенов осуществляется при участии фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ), синтез и активность которого кодируется геном *COMT*, расположенным на хромосоме 22q11. Функциональность гена *COMT* определяется его полиморфизмом. Замены аминокислот валина в позиции 158 на метионин (Val-158-Met), обозначаемые латинскими буквами G и A (по названиям нуклеотидов гуанин и аденин в соответствующих этим аминокислотам позициях ДНК) и определяет его активность. Возможными сочетаниями у индивида являются: GG (Val/Val) — высокая, AG (Val/Met) — промежуточная, AA (Met/Met) — низкая активность. При генотипе AA ферментативная активность КОМТ втрое ниже, чем при генотипе GG.

Полиморфизм гена *COMT* Val-158-Met обсуждается в качестве маркера рака МЖ (РМЖ) как у женщин репродуктивного [7, 8], так и постменопаузаль-

ного возраста [7, 9], поскольку определяет замедление инактивации эстрогенов [10]. Однако результаты ряда исследований не только не подтверждают этой зависимости [11, 12], но и отмечают уменьшение риска РМЖ среди носителей слабого генотипа *COMT* [13, 14].

Анализ последовательности ДНК гена *COMT* не отвечает на вопросы об эпигенетических изменениях его активности на уровне клетки. Выраженная индивидуальная вариабельность экспрессии гена и, соответственно, синтеза КОМТ определяют риск развития эстрогензависимых опухолей [1]. Не исключено, что повышение экспрессии ослабленного гена *COMT* в эпителии МЖ способно полностью защитить ткань от дефицита метилирования эстрогенов. Напротив, хроническое снижение экспрессии гена, несмотря на наличие здорового, сильного фенотипа *COMT*, может оказаться сопряженным с накоплением генотоксических продуктов незавершенного метаболизма. Факторами, определяющими статус общего метилирования в организме, являющимися возраст [15, 16], абсолютный дефицит и сезонные колебания пищевых донаторов метила [6, 17], употребление сверхдопустимых количеств алкоголя [18, 19].

Ожирение, несомненно, сочетается с ослаблением реакций метилирования в связи с развитием стеатоза печени [20] и, возможно, через нарушение адипокиновой регуляции активности КОМТ [21]. Обсуждая эстрогензависимую пролиферацию как фактор риска развития РМЖ, стоит упомянуть, что эстрогены, наряду с другими стероидами, являются модуляторами процессов липолиза через различные типы эстрогеновых рецепторов ($ER\alpha$, $ER\beta 1$ — $ER\beta 5$). Эстрогены избирательно влияют на активность гормончувствительной липазы, регулируя плотность адренергических рецепторов в различных по топографической принадлежности жировых депо [22]. Повышение общей массы жировой ткани всегда влечет за собой изменение потребности организма в экспрессии гена *COMT*. У больных с ожирением в случае несостоятельности КОМТ и незавершенной инактивации как катехоламинов, так и эстрогенов, возникает риск дополнительного усиления проонкогенной активности, в частности, в МЖ. Поэтому вопрос о роли экспрессии гена *COMT* при наличии ожирения и других внешних факторов, определяющих полноценность метилирования, как предиктора РМЖ, остается открытым.

Ожирение, бурая жировая ткань и РМЖ

Жировая ткань является одной из главных «мишеней» стероидных гормонов; в то же время адипоциты способны накапливать, метаболизировать и синтезировать эти гормоны [22]. Прекращение овариальной функции в период физиологической постменопаузы сопровождается изменением жирового и углеводного баланса с развитием резистентности к

инсулину и лептину [23]. Дефицит эстрадиола обуславливает сокращение энергетических потребностей организма в целом [24]. На этом фоне гиподинамия в сочетании с избыточным потреблением калорий приводят к развитию ожирения.

В период постменопаузы жировая ткань становится источником эстрогена, наибольшие объемы которого продуцируются висцеральными адипоцитами [25]. Несмотря на сниженные абсолютных концентраций эстрадиола, ожирение характеризуется повышенной концентрацией эстрогена, что создает дополнительный риск стимуляции эстрогенопосредованных реакций [26].

Особенностью нормальной ткани МЖ в постменопаузе является то, что (в отличие от возрастного снижения уровня эстрогенов в крови) содержание в ней эстрадиола и эстрогена практически не уступает таковому у женщин с сохраненным менструальным циклом. Накопление или сохранение привычных концентраций эстрогенов достигается несколькими путями: усилением их захвата из циркуляции, активацией интрамаммарного синтеза и повышением чувствительности эстрогеновых рецепторов. Захват эстрогена и в меньшей степени эстрадиола из циркуляции значительно преобладает над его синтезом [1, 2].

Ассоциация ожирения с риском РМЖ у женщин в период постменопаузы существует, вероятно, лишь при ER -позитивных формах этого заболевания [26]. Сведения о силе прогнозируемой взаимосвязи, по данным метаанализов последних лет, колеблются от ее полного отсутствия до многократного превышения риска (OR от 0,63 до 2,89, в среднем OR 1,15 (95% ДИ: 1,07—1,24) [27]. Вероятно, следует ожидать увеличения расчетного показателя риска РМЖ с поправкой на индекс массы тела (ИМТ). В частности, по данным X. Xia и соавт. [28], относительный риск для ИМТ 35 кг/м² выше (RR=1,26; 95% ДИ: 1,07—1,50), чем для ИМТ 30 кг/м² (RR=1,12; 95% ДИ: 1,01—1,24).

Интересно, что собственно ожирение у пациенток пременопаузального периода не только не рассматривается рядом авторов [1, 26, 29] как фактор риска РМЖ, но признается даже протектором этого заболевания. Тем не менее у женщин в пременопаузе при уже развившемся РМЖ, ИМТ ассоциируется с ухудшением прогноза на выживание [29]. Вопрос о механизмах проонкогенной активации у пациенток с ожирением в период постменопаузы и, напротив, антиканцерогенной адаптации в пременопаузе не изучен.

Жировая ткань уже многие годы не рассматривается только как хранилище энергии. После открытия способности адипоцитов к синтезу до 50 гормонов и цитокинов (под обобщающим названием адипокины), эту ткань принято считать эндокринным органом.

Существует два основных типа жировой ткани, отличающихся по своим функциональным и метабо-

лическим характеристикам, а также микроскопическому строению: белая (white adipose tissue — WAT) и бурая (brown adipose tissue — BAT) жировая ткань. У взрослых людей практически вся жировая ткань относится к типу белой. Ее основная роль заключается в депонировании жира (как источник энергии) и воды, ограничении теплопотерь и механической защите. Именно белый адипоцит обладает колоссальной эндокринной активностью, секретируя различные адипокины.

Ранее считалось, что бурая жировая ткань присутствует только новорожденным. Однако в последние годы было установлено, что BAT небольшими участками локализуется в надключичной, шейной, околопозвоночной, подмышечной, медиастинальной, перикардиальной, периренальной и перинадпочечниковой, трахеоэзофагеальной, межреберной и мезентериальной областях зрелых индивидов [30]. Бурые адипоциты, как и миоциты, происходят из миогенного фактора дермальной мезодермы (Myf 5+), в то время как белые адипоциты — из мезенхимальных стволовых клеток [31]. BAT — специализированный тип жировой ткани, основной функцией которого является производство тепла. Активация норадреналином и адреналином β_3 -адренорецепторов, как на центральном, так и на периферическом уровне — основной механизм регуляции термогенеза в зрелой бурой жировой ткани и липолиза в белой жировой ткани. Термогенный потенциал, вызванный норадреналином, может возрасти до 84% от исходного. BAT может сжигать до 50% поступающих в организм триглицеридов и 75% углеводов [32].

Во внутренней мембране митохондрий бурых адипоцитов присутствует разобщающий белок 1 (uncoupling protein 1 — UCP1), благодаря которому бурый адипоцит генерирует тепло с большими энергетическими затратами, причем независимо от мышечной активности. При генетической предрасположенности к ожирению и связанным с ним метаболическим нарушениям численность UCP1-содержащих бурых адипоцитов существенно ниже [33]. Бурый жир, подобно белому, является источником типичных адипокинов, таких как лептин, адипонектин и др., а также цитокинов, хотя вклад бурых адипоцитов в общую продукцию адипокинов недостаточно определен [34]. Недавние исследования показали, что, помимо термогенеза, BAT участвует в клиренсе триглицеридов (поглощение богатых триглицеридами липопротеинов), утилизации глюкозы, обладает воспалительной функцией, отличной от WAT [35]. Всего в организме взрослого человека содержится до 50–80 г BAT, но она не всегда находится в метаболически активном состоянии. Количество BAT уменьшается при старении, а также при ожирении, вероятно, вследствие нарушений метаболизма [36].

Непостоянными компонентами белых жировых депо являются так называемые бежевые адипоциты

(beige), рассеянные среди белых. «Бежевые» адипоциты образуются из существующих белых и/или возникают *de novo* [30, 35]. Пусковыми факторами преобразования «белого» адипоцита в «бурый» («браунинг» белого адипоцита) через промежуточный «бежевый» является охлаждение организма, стимуляция β -адренорецепторов [30], физическая нагрузка [31]. При этом белые адипоциты в процессе трансформации теряют отрицательные метаболические свойства. Таким образом, функциональная активность BAT сочетается с повышением чувствительности к инсулину [37], регрессом массы тела [31] и гипертриглицеридемией, улучшением течения сахарного диабета 2-го типа [37].

Ожирение, дисфункция WAT и BAT

Особенностью ожирения является хроническое воспаление. В жировой ткани в связи с гипертрофией, гиперплазией, фиброзом внеклеточного матрикса происходит окклюзия капиллярной сети с формированием очагов стойкой ишемии. Гипоксия адипоцитов сопровождается экспрессией провоспалительных адипокинов: интерлейкина-6 (ИЛ-6) лептина, фактора ингибции миграции макрофагов, что тормозит дифференцировку преадипоцитов в зрелые адипоциты. В этих условиях липидная нагрузка резко увеличивает степень гипертрофии имеющихся адипоцитов [38].

Вследствие некроза части адипоцитов при гипоксии активизируется макрофагальная система, направленная на элиминацию погибших клеток. Степень макрофагальной инфильтрации коррелирует с общим количеством жира в организме. Являясь основными источниками фактора* ФНО- α и ИЛ-6, макрофаги образуют короноподобные структуры вокруг погибших адипоцитов [39]. Макрофаги, активизированные во время набора массы тела, фенотипически отличаются от резидентных макрофагов жировой ткани. Резидентные макрофаги в жировой ткани стройных людей производят относительно низкие количества воспалительных молекул, включая ФНО- α , ингибитор активатора плазминогена-1, а также ИЛ-6. Напротив, макрофаги, ставшие активными в жировой ткани, продуцируют в больших количествах воспалительные молекулы, которые усиливают системное воспаление и резистентность к инсулину [40]. Таким образом, гипоксия становится пусковым фактором хронического воспалительного процесса, способствуя развитию атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа — заболеваний, ассоциированных с ожирением [41]. Известно, что ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный фактор-1 (MCP1), являющийся одним из маркеров повреждения эндотелия сосудов [42], и другие могут усиливать митогенетическую, антиапоптотическую активности, участвуя в прогрессии опухолевых заболеваний [43]. Кроме проканцерогенного эф-

*Некроза опухоли альфа (ФНО- α)

фекта, ИЛ-6 и ФНО- α способны стимулировать экспрессию ароматазы, усиливая эстрогензависимый пролиферативный клеточный потенциал.

Гипоксия активирует синтез так называемых гипоксия-индуцибельных факторов — HIF1 α , HIF2 α и HIF3 α с последующим усилением HIF-зависимой экспрессии генов, необходимых для адаптации и выживания клеток и стимуляции ангиогенной активности. Проангиогенный ответ на гипоксию должен реализоваться через усиление активности основного ангиогенного фактора — фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A) в адипоцитах, особенно в висцеральных жировых депо [44]. Однако в последние годы доказан дефицит микровакуляризации (коррелирующий с воспалительной инфильтрацией макрофагов и концентрацией цитокинов) в качестве важной причины поддержания воспаления WAT. Иными словами, ожирение ассоциируется с ослаблением ангиогенного ответа на гипоксию [36].

Итак, гипоксия сопровождается активацией HIF, но их избыточная экспрессия не позволяет полноценно осуществить проангиогенную стимуляцию и восполнить дефицит кислорода в жировой ткани [36]. Причиной такой нерелевантности защитных механизмов является дисбаланс между разновидностями HIF. Так, при ожирении в WAT усиливается синтез HIF1 α и HIF2 α . Вероятно, синтез VEGF-A и ангиогенез в WAT зависит не от HIF1 α [44], а требует достаточного присутствия именно HIF2 α . Именно индукция синтеза HIF2 α могла бы обеспечить полноценный ангиогенез и защиту от развития воспаления в WAT, но продукция этого фактора снижена в пользу HIF1 α . Кроме того, HIF2 α ответственен за термогенную функцию BAT (за счет усиления экспрессии UCP1). При общем усилении продукции HIF концентрации HIF2 α оказываются недостаточными. Еще одним объяснением парадоксального дефицита васкуляризации могут послужить данные о генерации в адипоцитах не одной, а нескольких изоформ VEGF-A, различающихся биологическим эффектом (в частности, проангиогенного VEGF-A165a и антиангиогенного VEGF-A165b) [45].

BAT в целом более васкуляризована, чем белая жировая ткань, что связано с необходимостью дополнительной подачи кислорода и питательных веществ для термогенеза. Но при ожирении, BAT как и WAT участвует в процессе депонирования липидов. Гипертрофия бурых адипоцитов повышает вероятность дефицита снабжения кислородом, что ингибирует острый термогенный эффект [46]. Доказано, что при ожирении имеет место гипоксия не только WAT, но и BAT. Дисфункция BAT, как и WAT, объясняется рассогласованием продукции субъединиц HIF [44, 47] и невозможностью полноценной активной реализации проангиогенных свойств VEGF-A [47].

Конечным результатом гипоксии BAT является изменение морфологии бурых адипоцитов вследствие

деградации митохондрий (митофагии), накопления липидных капель, нарушения метаболизма, увеличения массы [36]. Бурые клетки приобретают свойства белых адипоцитов («whitening»), с последующим развитием резистентности к инсулину и снижением термогенеза [46].

В конечном счете недостаточное кровоснабжение бурых жировых депо приводит к неостребованности адренергической сигнализации. Полноценный контроль термогенеза и других метаболических функций BAT оказываются невыполнимым. Перенаправление катехоламиновой стимуляции гормончувствительной липазы на WAT, повышение потребности в усиленной экспрессии *COMT* — таковы вероятные последствия измененного метаболизма BAT.

Эстрадиол и BAT

Эстрадиол является естественным регулятором термогенеза в BAT, действуя через ER α -зависимое ингибирование АМФ-активируемой протеинкиназы в вентромедиальных ядрах гипоталамуса. Это приводит к активации периферической симпатической нервной системы, запуску термогенеза через повышение экспрессии белка UCP1 без вовлечения в энергетический обмен белых адипоцитов [48]. Овариэктомию (в эксперименте) сопровождается усилением пролиферации митохондрий с появлением функционально менее активных органелл и понижением общего окислительного потенциала бурых адипоцитов. Заместительная терапия эстрогенами при этом не приводит к полному восстановлению параметров бурых адипоцитов, что свидетельствует об участии иных овариальных факторов (кроме концентрации эстрогенов) в реализации свойств бурых жировых клеток [49]. Таким образом, у женщин, вступающих в период постменопаузы, следует ожидать снижения общей массы и активности бурого жира.

Развитие ожирения характеризуется усилением синтеза эстрогена, что теоретически может сопровождаться эстрогенопосредованной активацией BAT и реализацией ее положительных метаболических эффектов. Возможно, именно гиперэстрогения на фоне ожирения у женщин в период пременопаузы (т.е. до развития абсолютного дефицита эстрадиола) путем дополнительной активации BAT снижает риск РМЖ. Однако существование гипоксии вызывает дисфункцию BAT. Соотношение позитивных и негативных эффектов BAT определяется возрастом, типом распределения жировой клетчатки, тяжестью ожирения и др.

В связи с этим представляют интерес данные о роли BAT в прогрессии или торможении роста опухолевой ткани, зависимой от стимуляции эстрогенами. Исследование 96 пациенток с РМЖ показало, что распространенность метаболически активной BAT, определенная методом позитронно-эмиссионной томографии у больных пременопаузального возраста

(≤ 55 лет), многократно превышает таковую у больных с другими формами рака (25,6% против 2,8%; $p=0,007$). В то же время для больных РМЖ в возрасте старше 55 лет, т.е. имеющих дефицит эндогенного эстрадиола, такие различия нехарактерны (10,5% против 6,7%; $p>0,05$) [50]. В свете протекторной роли ВАТ можно было бы предположить, что повышение ее активности при РМЖ является защитной реакцией, препятствующей быстрому развитию или метастазированию процесса. В пользу этого предположения можно трактовать данные о том, что после химиотерапии РМЖ доля ВАТ уменьшается [51].

Однако оценку реакции ВАТ или ее влияния на рост опухолей затрудняет обнаруженное некоторое время назад существование интрамаммарной ВАТ, которая может играть важную роль в адаптивном термогенезе [52]. Сведения относительно вклада бурого жира [повышение количества и активности бурых адипоцитов (браунинг жирового компонента МЖ)] в рост и развитие опухолевой ткани весьма противоречивы. По данным R. Sanchez-Alvarez и соавт. [53], высокая экспрессия гена *UCP1* в клетках способствует значительному росту опухоли МЖ за счет активной генерации митохондриального топлива (в частности, кетонных тел). В подтверждение проканцерогенного эффекта ВАТ опыты на животных — носителях *BRCA1* показали, что количество островков ВАТ в толще грудной железы не соответствует норме; почти в 50 раз возрастает концентрация мРНК *UCP1*, сопряженная с увеличением экспрессии протеина CD31 — маркера ангиогенеза [54].

В то же время полагают, что экспрессия генов-маркеров браунинга жировой ткани (*UCP1*, *PRDM16*, *CIDEA*, *COX7A1*, *PGC1 α* , *TMEM26* и *TBX1*) в клетках, прилегающих к опухоли, способствует не усилению, а ограничению ее роста [55] за счет изменения метаболизма митохондрий и модуляции потребления кислорода [56]. В данном контексте изучение роли жира, точнее его браунинга в протекции рака, может стать ключом к открытию новых возможностей противоопухолевой терапии.

До настоящего времени не изучена связь между экспрессией гена *COMT*, активностью КОМТ и функциональным состоянием ВАТ. Очевидно, что недостаточность КОМТ, контролирующей метаболизм

катехоламинов, сопровождается активацией адренергических рецепторов [57]. Это ассоциируется с повышением метаболической активности ВАТ. Термогенный потенциал ВАТ усиливается за счет возрастания численности коричневых жировых клеток, количества в них митохондрий, экспрессии *UCP1* и других термогенных факторов [32]. Однако помимо термогенеза, дополнительная стимуляция β_3 -адренорецепторов способствует синтезу бурыми адипоцитами провоспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 и ИЛ-6 [58], обладающих проканцерогенными эффектами. Масса противоречий, встречающихся на каждом этапе анализа активности ВАТ в плане ее влияния на канцерогенез, требует пристального внимания исследователей.

Заключение

Степень активности ВАТ в зависимости от ожирения и общего статуса метилирования, определяемого наследуемыми (генотип *COMT*) и прижизненными факторами (доступность донаторов метила, нарушение печеночного метаболизма метионина), меняется. Вопрос о связи изменения активности ВАТ (в целом или интрамаммарно) с экспрессией гена *COMT* и эстрогензависимой пролиферацией эпителия МЖ представляет значительный интерес. Неизвестным остается влияние эстрадиола на активность ВАТ при уже развившемся РМЖ, как и не определена роль ВАТ в отношении риска развития РМЖ. Целью исследований в данной области является поиск новых мишеней таргетной терапии пролиферативных форм доброкачественной дисплазии и РМЖ.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа проведена на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в определении структуры исследования, при сборе, анализе и интерпретации данных.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка полученных материалов, анализ полученных данных, написание текста — Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Все авторы внесли существенный вклад в проведение поисково-аналитической работы, подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

ЛИТЕРАТУРА | REFERENCES

1. Берштейн Л.М. *Гормональный канцерогенез*. — СПб.: Наука; 2000. [Berstein LM. *Hormonal carcinogenesis*. Saint-Petersburg: Nauka; 2000. (In Russ.).]
2. Берштейн Л.М. *Онкоэндокринология. Традиции, современность, перспективы*. — СПб.: Наука; 2004. [Berstein LM. *Onkoendokrinologiya. Traditsii, sovremennost', perspektivy*. Saint-Petersburg: Nauka; 2004. (In Russ.).]
3. Medbiol.ru [Интернет]. Эстрадиол: метаболизм. Доступ от 09.03.18. Доступ по ссылке <https://Medbiol.ru/medbiol/femrep/00009890.htm>. [medbiol.ru [internet]. Estradiol: metabolism [cited 2018 mar 9]. (In RFuss.). Available from: <http://medbiol.ru/medbiol/femrep/00009890.htm>
4. Samuni AM, Chuang EY, Krishna MC, et al. Semiquinone radical intermediate in catecholic estrogen-mediated cytotoxicity and

- mutagenesis: chemoprevention strategies with antioxidants. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(9):5390-5395. doi: 10.1073/pnas.0930078100
5. Zahid M, Saeed M, Lu F, et al. Inhibition of Catechol-O-Methyltransferase increases estrogen-DNA adduct formation. *Free Radic Biol Med*. 2007;43(11):1534-1540. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2007.08.005
6. Monteiro JP, Wise C, Morine MJ, et al. Methylation potential associated with diet, genotype, protein, and metabolite levels in the delta obesity vitamin study. *Genes Nutr*. 2014;9(3):403. doi: 10.1007/s12263-014-0403-9
7. Wen W, Ren Z, Shu X, et al. Expression of cytochrome P450 1b1 and catechol-O-methyltransferase in breast tissue and their associations with breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2007;16(5):917-920. doi: 10.1158/1055-9965.epi-06-1032
8. Wan GX, Cao YW, Li WQ, et al. The Catechol-O-Methyltransferase Val158met polymorphism contributes to the risk of breast cancer in the Chinese population: an updated metaanalysis. *J Breast Cancer*. 2014;17(2):149-156. doi: 10.4048/jbc.2014.17.2.149
9. Tian C, Liu L, Yang X, et al. The Val158met polymorphism in the COMT gene is associated with increased cancer risks in Chinese population. *Tumour Biol*. 2014;35(4):3003-3008. doi: 10.1007/s13277-013-1387-6
10. Yager JD. Catechol-O-Methyltransferase: characteristics, polymorphisms and role in breast cancer. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2012;9(1-2):E41-E46. doi: 10.1016/j.ddmec.2012.10.002
11. Li K, Li W, Zou H. Catechol-O-Methyltransferase Val158met polymorphism and breast cancer risk in Asian population. *Tumour Biol*. 2014;35(3):2343-2350. doi: 10.1007/s13277-013-1310-1
12. Qin X, Peng Q, Qin A, et al. Association of COMT Val158met polymorphism and breast cancer risk: an updated metaanalysis. *Diagn Pathol*. 2012;7:136. doi: 10.1186/1746-1596-7-136
13. Ding H, Fu Y, Chen W, Wang Z. COMT Val158met polymorphism and breast cancer risk: evidence from 26 case control studies. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(1):265-270. doi: 10.1007/s10549-010-0759-5
14. He XF, Wei W, Li SX, et al. Association between the COMT Val158met polymorphism and breast cancer risk: a metaanalysis of 30,199 cases and 38,922 controls. *Mol Biol Rep*. 2012;39(6):6811-6823. doi: 10.1007/s11033-012-1506-2
15. Fischer LM, Da Costa KA, Kwock L, et al. Dietary choline requirements of women: effects of estrogen and genetic variation. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(5):1113-1119. doi: 10.3945/ajcn.2010.30064
16. Crooke PS, Justenhoven C, Brauch H, et al. Estrogen metabolism and exposure in a genotypic-phenotypic model for breast cancer risk prediction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(7):1502-1515. doi: 10.1158/1055-9965.epi-11-0060
17. Dominguez-Salas P, Moore SE, Cole D, et al. DNA methylation potential: dietary intake and blood concentrations of one-carbon metabolites and cofactors in rural African women. *Am J Clin Nutr*. 2013;97(6):1217-1227. doi: 10.3945/ajcn.112.048462
18. Shukla SD, Velazquez J, French SW, et al. Emerging role of epigenetics in the actions of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res*. 2008;32(9):1525-1534. doi: 10.1111/j.1530-0277.2008.00729.x
19. Purohit V, Abdelmalek MF, Barve S, et al. Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):14-24. doi: 10.1093/ajcn/86.1.14
20. Elshorbagy AK, Nijpels G, Valdivia-Garcia M, et al. S-adenosylmethionine is associated with fat mass and truncal adiposity in older adults. *J Nutr*. 2013;143(12):1982-1988. doi: 10.3945/jn.113.179192
21. Habib CN, Al-Abd AM, Tolba MF, et al. Leptin influences estrogen metabolism and accelerates prostate cell proliferation. *Life Sci*. 2015;121:10-15. doi: 10.1016/J.Lfs.2014.11.007
22. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Чагай Н.Б. *Ановуляция и инсулинорезистентность*. — М.: ГЭОТАР-МЕДИА; 2006. [Manukhin IB, Gevorkyan MA, Chagay NB. *Anovulyatsiya i Insulinorezistentnost'*. Moscow: GEOTAR-MEDIA; 2006. (In Russ.)].
23. Чагай Н.Б. *Метаболические нарушения и их коррекция при синдроме хронической ановуляции*: Дис. ... д-ра мед. наук. — М. 2012. [Chagay NB. *Metabolicheskie narusheniya i ikh korrektsiya pri sindrome khronicheskoy anovulyatsii*. [Dissertation]. Moscow; 2012. (In Russ.)].
24. Boonyaratanakornkit V, Pateetin P. The role of ovarian sex steroids in metabolic homeostasis, obesity, and postmenopausal breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic implications. *Biomed Res Int*. 2015;2015:140196. doi: 10.1155/2015/140196
25. Hovey RC, Aimo L. Diverse and active roles for adipocytes during mammary gland growth and function. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2010;15(3):279-290. doi: 10.1007/S10911-010-9187-8
26. Hauner D, Hauner H. Metabolic syndrome and breast cancer: is there a link? *Breast Care (Basel)*. 2014;9(4):277-281. doi: 10.1159/000365951
27. Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, et al. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a metaanalysis. *Plos One*. 2012;7(12):E51446. doi: 10.1371/journal.pone.0051446
28. Xia X, Chen W, Li J, et al. Body mass index and risk of breast cancer: a nonlinear dose-response metaanalysis of prospective studies. *Sci Rep*. 2014;4:7480. doi: 10.1038/srep07480
29. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult weight gain and adiposity-related cancers: a dose-response metaanalysis of prospective observational studies. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2). doi: 10.1093/jnci/djv088
30. Кокшарова Е.О., Майоров А.Ю., Шестакова М.В., Дедов И.И. Метаболические особенности и терапевтический потенциал бурой и «бежевой» жировой ткани. // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — № 4. — С. 5—15. [Koksharova EO, Mayorov AYU, Shestakova MV, Dedov II. Metabolic characteristics and the therapeutic potential of brown and «beige» adipose tissue. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(4):5-15. (In Russ.)].doi: 10.14341/dm201445-15
31. Мяделец О.Д., Мяделец В.О., Соболевская И.С., Кичигина Т.Н. Белая и бурая жировые ткани: взаимодействие со скелетной мышечной тканью. // *Вестник ВГМУ*. — 2014. — Т. 13. — № 5. — С. 32—44. [Myadelets OD, Myadelets VO, Sobolevskaya IS, Kichigina TN. Belaya i buraya zhirovyye tkani: vzaimodeystvie so skelnetnoy myshechnoy tkan'yu. *Vestnik VGMU*. 2014;13(5):32-44. (In Russ.)].
32. Labbé SM, Caron A, Lanfray D, et al. Hypothalamic control of brown adipose tissue thermogenesis. *Frontiers in Systems Neuroscience*. 2015;9. doi: 10.3389/fnsys.2015.00150
33. Almind K, Manieri M, Sivitz WI, et al. Ectopic brown adipose tissue in muscle provides a mechanism for differences in risk of metabolic syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(7):2366-2371. doi: 10.1073/pnas.0610416104
34. Schulz TJ, Tseng YH. Brown adipose tissue: development, metabolism and beyond. *Biochem J*. 2013;453(2):167-178. doi: 10.1042/bj20130457
35. Townsend K, Tseng YH. Brown adipose tissue: recent insights into development, metabolic function and therapeutic potential. *Adipocyte*. 2012;1(1):13-24. doi: 10.4161/adip.18951
36. Shimizu I, Aprahamian T, Kikuchi R, et al. Vascular rarefaction mediates whitening of brown fat in obesity. *J Clin Invest*. 2014;124(5):2099-2112. doi: 10.1172/jci171643
37. Poher AL, Altirriba J, Veyrat-Durebex C, Rohner-Jeanrenaud F. Brown adipose tissue activity as a target for the treatment of obesity/insulin resistance. *Front Physiol*. 2015;6:4. doi: 10.3389/fphys.2015.00004
38. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления. // *Проблемы Эндокри-*

- нологии. — 2009. — Т. 55. — № 4. — С. 44–49. [Shvarts V. Adipose tissue inflammation. Part 1. Morphological and functional manifestations. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(4):44-49. (In Russ.)]. doi: 10.14341/probl200955444-49
39. Романцова Т.И. Эпидемия ожирения: очевидные и вероятные причины. // *Ожирение и метаболизм*. — 2011. — Т. 8. — № 1. — С. 5–19. [Romantsova TI. Epidemiya ozhireniya: ochevidnye i veroyatnye prichiny. *Obesity and Metabolism*. 2011;8(1):5-19. (In Russ.)]. doi: 10.14341/2071-8713-5186
 40. Subramanian V, Ferrante AW Jr. Obesity, inflammation, and macrophages. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2009;63:151-159; Discussion 159-162, 259-168. doi: 10.1159/000209979
 41. Шварц В. Воспаление жировой ткани: враг или друг? // *Цитокины и воспаление*. — 2013. — Т. 12. — № 1–2. — С. 13–21. [Shvarts V. Inflammation of adipose tissue: foe or friend? *Cytokines & Inflammation*. 2013;12(1-2):13-21. (In Russ.)].
 42. Никитина В.В., Захарова Н.Б. Значение MCP-1 как предиктора сосудистых нарушений. // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2010. — Т. 6. — № 4. — С. 786–790. [Nikitina VV, Zakharova NB. Value MCP-1 as predict vascular disturbances. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2010;6(4):786-790. (In Russ.)].
 43. Margolis M, Perez O Jr, Martinez M, et al. Phospholipid makeup of the breast adipose tissue is impacted by obesity and mammary cancer in the mouse: results of a pilot study. *Biochimie*. 2015;108:133-139. doi: 10.1016/j.biochi.2014.11.009
 44. Garcia-Martin R, Alexaki Vi, Qin N, et al. Adipocyte-specific hypoxia-inducible factor 2alpha deficiency exacerbates obesity-induced brown adipose tissue dysfunction and metabolic dysregulation. *Mol Cell Biol*. 2015;36(3):376-393. doi: 10.1128/mcb.00430-15
 45. Ngo DT, Farb MG, Kikuchi R, et al. Antiangiogenic actions of vascular endothelial growth factor-A165b, an inhibitory isoform of vascular endothelial growth factor- α , in human obesity. *Circulation*. 2014;130(13):1072-1080. doi: 10.1161/circulationaha.113.008171
 46. Trayhurn P, Alomar SY. Oxygen deprivation and the cellular response to hypoxia in adipocytes — perspectives on white and brown adipose tissues in obesity. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2015;6:19. doi: 10.3389/fendo.2015.00019
 47. Lee KY, Gesta S, Boucher J, et al. The differential role of HIF1 β /ARNT and the hypoxic response in adipose function, fibrosis, and inflammation. *Cell Metab*. 2011;14(4):491-503. doi: 10.1016/j.cmet.2011.08.006
 48. Martinez de Morentin PB, Gonzalez-Garcia I, Martins L, et al. Estradiol regulates brown adipose tissue thermogenesis VIA hypothalamic AMPK. *Cell Metab*. 2014;20(1):41-53. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.031
 49. Nadal-Casellas A, Proenza AM, Llado I, Gianotti M. Effects of ovariectomy and 17-beta estradiol replacement on rat brown adipose tissue mitochondrial function. *Steroids*. 2011;76(10-11):1051-1056. doi: 10.1016/j.steroids.2011.04.009
 50. Cao Q, Hersl J, La H, et al. A pilot study of FDG Pet/Ct detects a link between brown adipose tissue and breast cancer. *BMC Cancer*. 2014;14:126. doi: 10.1186/1471-2407-14-126
 51. Gadea E, Thivat E, Merlin C, et al. Brown adipose tissue activity in relation to weight gain during chemotherapy in breast cancer patients: a pilot study. *Nutr Cancer*. 2014;66(7):1092-1096. doi: 10.1080/01635581.2014.948212
 52. Master SR, Hartman JL, D'cruz CM, et al. Functional microarray analysis of mammary organogenesis reveals a developmental role in adaptive thermogenesis. *Mol Endocrinol*. 2002;16(6):1185-1203. doi: 10.1210/mend.16.6.0865
 53. Sanchez-Alvarez R, Martinez-Outschoorn UE, Lamb R, et al. Mitochondrial dysfunction in breast cancer cells prevents tumor growth: understanding chemoprevention with metformin. *Cell Cycle*. 2013;12(1):172-182. doi: 10.4161/cc.23058
 54. Jones PL, Buelto D, Tago E. Abnormal mammary adipose tissue environment of BRCA1 mutant mice show a persistent deposition of highly vascularized multilocular adipocytes. *J Cancer Sci Ther*. 2011;01(S2). doi: 10.4172/1948-5956.s2-004
 55. Wang F, Gao S, Chen F, et al. Mammary fat of breast cancer: gene expression profiling and functional characterization. *PLoS One*. 2014;9(10):E109742. doi: 10.1371/journal.pone.0109742
 56. Chen Y, Cairns R, Papandreou I, et al. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect. *PLoS One*. 2009;4(9):E7033. doi: 10.1371/journal.pone.0007033
 57. Hartung JE, Ciszek BP, Nackley AG. Beta2- and beta3-adrenergic receptors drive COMT-dependent pain by increasing production of nitric oxide and cytokines. *Pain*. 2014;155(7):1346-1355. doi: 10.1016/j.pain.2014.04.011
 58. Tchivileva IE, Tan KS, Gambarian M, et al. Signaling pathways mediating beta3-adrenergic receptor-induced production of interleukin-6 in adipocytes. *Mol Immunol*. 2009;46(11-12):2256-2266. doi: 10.1016/j.molimm.2009.04.008

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

***Чагай Наталья Борисовна** — д.м.н. [Natalia B. Chagay, MD, PhD]; адрес: Россия, 355000, Ставрополь, улица Ленина, д. 304, [address: Lenina Street, 304, Stavropol, 355000, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8022-9291>; eLibrary SPIN: 2323-7791; e-mail: chagaynb@gmail.com

Мкртумян Ашот Мусаевич — д.м.н., проф. [Ashot M. Mkrtyunyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1316-5245>; eLibrary SPIN: 1980-8700; e-mail: vagrshot@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 29.01.2018. Одобрена к публикации: 07.03.2018.

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Чагай Н.Б., Мкртумян А.М. Метилирование эстрогенов, ожирение и рак молочной железы // *Проблемы эндокринологии*. — 2018. — Т. 64. — № 4. — С. 244–251. doi: 10.14341/probl9550

TO CITE THIS ARTICLE:

Chagay NB, Mkrtyunyan AM. Methylation of estrogens, obesity and breast cancer. *Problems of Endocrinology*. 2018;64(4):244-251. doi: 10.14341/probl9550