

ВЛИЯНИЕ ОЖИРЕНИЯ НА ФОРМИРОВАНИЕ И РАЗВИТИЕ РАКА



© С.В. Мустафина, Д.А. Винтер, В.И. Алферова*

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

В настоящее время убедительно показано, что избыточная масса тела и ожирение ассоциированы с развитием не менее 13 видов рака, включая рак молочной железы, толстой и прямой кишок, эндометрия, пищевода (аденокарцинома), желчного пузыря, желудка, почки (почечно-клеточный), печени, яичников, поджелудочной и щитовидной желез, а также множественной миеломы. Рак, связанный с ожирением, составляет около 40% всех случаев. Таким образом, ожирение опережает курение как наиболее распространенный модифицируемый фактор риска канцерогенеза. В представленном обзоре собраны последние данные о влиянии фенотипов ожирения на риск развития онкологических заболеваний, в том числе обсуждаются вопросы вклада в онкогенез метаболически здорового фенотипа ожирения (МЗФО). Проанализированы возможные механизмы, способствующие возникновению и прогрессированию раковых заболеваний, например: стимуляция клеточной пролиферации, уклонение от супрессоров роста, ингибирование апоптоза и обеспечение репликативного бессмертия, индукция ангиогенеза, активация инвазии и метастазирования, влияние на нестабильность генома, а также хроническое вялотекущее воспаление, способствующее развитию опухоли. Выяснение того, как ожирение влияет на вышеуказанные механизмы, может способствовать разработке новых стратегий профилактики и лечения онкологических заболеваний для населения, страдающего ожирением.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение; метаболически здоровый фенотип ожирения; рак.

INFLUENCE OF OBESITY ON THE FORMATION AND DEVELOPMENT OF CANCER

© Svetlana V. Mustafina, Darya A. Vinter, Vlada I. Alferova*

Research Institute of Internal and Preventive Medicine Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

It has now been shown that overweight and obesity are associated with the development of at least 13 types of cancer, including cancer of the breast, colon and rectum, endometrium, esophagus (adenocarcinoma), gallbladder, stomach, kidney (renal cell), liver, ovaries, pancreas and thyroid glands, as well as multiple myeloma. Obesity-related cancers account for about 40% of all cancers. Thus, obesity is ahead of smoking as the most common modifiable risk factor for carcinogenesis. This review collects the latest data on the impact of obesity phenotypes on the risk of developing cancer, including a discussion of the contribution of the metabolically healthy obesity phenotype (MHO) to tumorigenesis. Possible mechanisms contributing to the emergence and progression of cancer are analyzed, for example: stimulation of cell proliferation, evasion of growth suppressors, inhibition of apoptosis and provision of replicative immortality, induction of angiogenesis, activation of invasion and metastasis, influence on genome instability, as well as chronic low-grade inflammation that contributes to the development of cancer. Understanding how obesity influences the above mechanisms may facilitate the development of new cancer prevention and treatment strategies for obese populations.

KEYWORDS: obesity; metabolically healthy obesity phenotype; cancer.

По литературным данным, на 2019 г. процент взрослых людей во всем мире с избыточным весом или ожирением составил 38,9%. Прогнозируется, что к 2025 г. доля населения с избыточным весом или ожирением во всем мире будет приближена к 42% [1]. Число людей с ожирением продолжает расти как в развитых, так и в развивающихся странах, несмотря на попытки международных организаций повлиять на этот процесс в обратную сторону. В ходе анализа ожирения выделены его фенотипы, которые имеют разные патогенетические особенности

и разные по типу и времени исходы [2]. Одним из анализируемых исходов является развитие раковых заболеваний различной локализации, поэтому в последние годы становится актуальным вопрос о механизмах, лежащих в основе ожирения, метаболического здоровья и их связи с возникновением опухолевых заболеваний [3, 4].

Целью настоящего обзора стала оценка влияния метаболических фенотипов ожирения на риск онкогенеза и освещение механизмов канцерогенеза у лиц с ожирением, по данным мировой литературы.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.



1. ФЕНОТИПЫ ОЖИРЕНИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ И РИСК РАЗВИТИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В мировой литературе широко изучаются ассоциации ожирения и метаболического синдрома (МС) с раковыми заболеваниями. В 2016 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) создало рабочую группу для переоценки превентивного воздействия контроля избыточного веса или ожирения на риск развития онкологических заболеваний. Участниками было проанализировано более 1000 эпидемиологических исследований и на основании всестороннего обзора, в том числе исследований на экспериментальных животных, было убедительно показано, что избыточная масса тела и ожирение связаны с развитием как минимум 13 видов рака, включая рак молочной железы, толстой и прямой кишки, эндометрия, пищевода (аденокарцинома), желчного пузыря, желудка, почки (почечно-клеточный), печени, яичников, поджелудочной и щитовидной желез, множественной миеломы [5]. По данным Осадчук М.А. с соавт., наличие ожирения I степени в 2,2 раза увеличивает риск возникновения любого злокачественного новообразования (ОШ=2,19 (1,6–3,0)), тогда как ожирение II степени снижает риск развития рака на 54% (ОШ=0,5 (0,308–0,691)), а ожирение III степени не влияет на риск

канцерогенеза (ОШ=0,73 (0,48–1,1)) [6]. Григорьева И.Н. с соавт. получила данные о том, что наличие ожирения в анамнезе (за год до верификации рака поджелудочной железы) более чем в 4 раза увеличивает риск развития рака поджелудочной железы (ОШ=4,4 (2,2–9,0)) [7].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что риск развития различных видов рака выше у метаболически нездоровых лиц по сравнению с метаболически здоровыми с ожирением [8, 9]. Тем не менее спорным является вопрос доказательств корреляции между метаболическим статусом или же ожирением как таковым с риском развития рака. В табл. 1 представлены исследования с критериями метаболического нездоровья при наличии 3-х или 1 критерия нездоровья. По этим данным у лиц с ожирением, независимо от фенотипа МЗФО или МНЗФО, уже наличие одного любого компонента ассоциировано с увеличением риска таких видов рака, как: колоректальный рак, рак желудка, рак щитовидной или молочной желез. При наличии 3-х и более компонентов, в сравнении с метаболически здоровыми лицами без ожирения, значимо увеличивается риск развития вида рака любой локализации, в том числе рака молочной, поджелудочной, предстательной желез, мочевого пузыря. Риск развития рака выше у метаболически нездоровых лиц с ожирением, чем у метаболически здоровых лиц с ожирением.

Таблица 1. Риск онкогенеза у лиц с метаболически здоровым / нездоровым фенотипом ожирения по данным литературы

Table 1. Risk of tumorigenesis in individuals with metabolically healthy/unhealthy obesity phenotype according to the literature

Место проведения исследования	Определение ожирения	Пол	Критерии метаболического здоровья	Критерии МНЗФ	Вид ЗНО	ОШ (95% ДИ)	
						МЗФО/МЗФНВ	МНЗФО/МЗФНВ
Швеция, 2010 г. [8]	ИМТ \geq 30,0 кг/м ²	Мужчины	ГПН \geq 5,6 ммоль/л АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 1,7 ммоль/л ХС-ЛПВП $<$ 1,04 ммоль/л ИМТ \geq 29,4 кг/м ²	\geq 3	Все виды рака	1,82 (1,04–3,20)	1,72 (1,10–2,70)
США, 2017 г. [8]	ИМТ \geq 30,0 кг/м ²	Женщины	ОТ \geq 88 см ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 50 мг/дл ГПН \geq 100 мг/дл АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ	\geq 3	Рак молочной железы	1,31 (1,07–1,61)	1,61 (1,34–1,94)
США, 2017 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Женщины	ОТ \geq 88 см ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 50 мг/дл ГПН \geq 100 мг/дл АД \geq 130/85 мм рт. ст. или лечение АГ	\geq 1	Рак молочной железы	1,14 (0,95–1,37)	1,28 (1,12–1,48)

Продолжение таблицы 1

Место проведения исследования	Определение ожирения	Пол	Критерии метаболического здоровья	Критерии МНЗФ	Вид ЗНО	ОШ (95% ДИ)	
						МЗФО/МЗФНВ	МНЗФО/МЗФНВ
Республика Корея, 2019 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Мужчины	ГПН \geq 100 мг/дл или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 150 мг/дл или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл НОМА-IR \geq 2,5	\geq 1	Рак щитовидной железы	1,47 (1,12–1,93)	1,26 (1,03–1,53)
Республика Корея, 2019 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Женщины	ГПН \geq 100 мг/дл или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 150 мг/дл или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 50 мг/дл НОМА-IR \geq 2,5	\geq 1	Рак щитовидной железы	1,05 (0,80–1,36)	1,43 (1,22–1,69)
Япония, 2020 г. [9]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Оба пола	ГПН $>$ 5,6 ммоль/л и/или прием сахароснижающих средств САД $>$ 130 мм рт. ст. и/или ДАД $>$ 85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ $>$ 1,7 ммоль/л или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л у мужчин и $<$ 1,3 ммоль/л у женщин	\geq 1	Рак желудка	0,69 (0,04–3,39)	2,09 (1,10–3,97)
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Оба пола	САД \geq 130 мм рт.ст. и/или ДАД \geq 85 мм рт.ст. и/или лечение АГ ТГ \geq 150 мг/дл и/или текущий прием гиполипидемических средств ГПН \geq 100 мг/дл и/или прием сахароснижающих средств ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл у мужчин и $<$ 50 мг/дл у женщин	\geq 1	Колоректальный рак	0,97 (0,83–1,14)	1,29 (1,19–1,41)

Окончание таблицы 1

Место проведения исследования	Определение ожирения	Пол	Критерии метаболического здоровья	Критерии МНЗФ	Вид ЗНО	ОШ (95% ДИ)	
						МЗФО/МЗФНВ	МНЗФО/МЗФНВ
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Оба пола	ГПН \geq 5,6 ммоль/л (100 мг/д) или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт.ст. или лечение АГ ТГ \geq 1,7 ммоль/л (\geq 150 мг/дл) или текущий прием гиполипидемических средств ХС-ЛПВП $<$ 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) у мужчин или $<$ 1,3 ммоль/л (50 мг/дл) у женщин или текущий прием гиполипидемических средств ОТ $>$ 90 см у мужчин или \geq 85 см у женщин	\geq 3	Рак поджелудочной железы	1,07 (0,88–1,31)	1,34 (1,12–1,61)
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Мужчины	ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл ГПН \geq 100 мг/дл или прием сахароснижающих средств АД \geq 130/85 мм рт. ст. или лечение АГ ОТ \geq 90 см	\geq 3	Рак мочевого пузыря	1,07 (1,02–1,12)	1,31 (1,26–1,36)
Республика Корея, 2020 г. [8]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Мужчины	ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 40 мг/дл ГПН \geq 100 мг/дл АД \geq 130/85 мм рт. ст. или лечение АГ ОТ $>$ 90 см	\geq 3	Рак предстательной железы	1,10 (1,07–1,13)	1,25 (1,22–1,28)
Республика Корея, 2021 г. [10]	ИМТ \geq 25 кг/м ²	Женщины	ОТ \geq 80 см ГПН \geq 100 мг/дл ТГ \geq 150 мг/дл ХС-ЛПВП $<$ 50 мг/дл САД \geq 130 мм рт.ст. или ДАД \geq 85 мм рт.ст.	\geq 3	Рак молочной железы	1,25 (1,21–1,30)	1,34 (1,32–1,42)

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; ГПН — глюкоза плазмы натощак; ЗНО — злокачественные новообразования; ИМТ — индекс массы тела; МЗФНВ — метаболически здоровый фенотип при нормальном весе; МЗФО — метаболически здоровый фенотип при ожирении; МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип; МНЗФО — метаболически нездоровый фенотип при ожирении; ОТ — окружность талии; ОШ — отношение шансов; ТГ — триглицериды; ХС-ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; 95%ДИ — 95%-й доверительный интервал; HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности HOMA.

Note. AH — arterial hypertension; BP — blood pressure; FPG — fasting plasma glucose; MNP — malignant neoplasms; BMI — body mass index; MHNW — metabolically healthy phenotype with normal weight; MHO — metabolically healthy phenotype in obesity; MUH — metabolically unhealthy phenotype; MUHO — metabolically unhealthy phenotype in obesity; WC — waist circumference; OR — odds ratio; TG — triglycerides; HDL-C — high-density lipoprotein cholesterol; 95%CI — 95% confidence interval; HOMA-IR — HOMA insulin resistance index.

В метаанализе 2022 г., включающем 11 исследований, показано, что среди лиц с метаболически здоровым фенотипом ожирения (МЗФО) более низкая заболеваемость раком, чем у лиц с метаболически нездоровым фенотипом ожирения (МНЗФО) (ОШ=0,7 (0,6–0,8)). Получены данные о том, что чем меньше компонентов МС у здорового фенотипа, тем ниже риск: ≤ 3 метаболических нарушений (ОШ=0,6 (0,5–0,7)); ≤ 1 компонента МС (ОШ=0,8 (0,6–0,9)); ожирение без компонентов МС (ОШ=0,8 (0,7–0,9)) [8].

По результатам группы японских авторов под руководством Hashimoto Y., представивших когортное исследование с включением 19 685 человек с ожирением (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м²), классифицированных как метаболически здоровые (не имеющие каких-либо метаболических отклонений) против метаболически нездоровых (имеющих ≥ 1 метаболических отклонений) было показано, что за средний период наблюдения — 5,5 года — заболеваемость раком желудка составила 0,65 на 1000 человеко-лет. Заболеваемость у метаболически здоровых лиц без ожирения, у лиц с МЗФО, у метаболически нездоровых без ожирения и у лиц с МНЗФО составила 0,33, 0,25, 0,80 и 1,21 на 1000 человеко-лет соответственно. МНЗФО был связан с более высоким риском развития рака желудка, тогда как МЗФО не показал значимой связи [9].

Park B. et al. изучали связи между риском развития рака молочной железы у женщин из Восточной Азии в постменопаузальном периоде и метаболическим фенотипом. В анализ были включены 3 095 336 женщин в постменопаузальном периоде без онкологических заболеваний в возрасте 40–79 лет. Выявлено, что и ожирение, и метаболический синдром связаны с риском развития рака молочной железы (ОШ=1,3 (1,26–1,33) и ОШ=1,1 (1,1–1,2) соответственно), а также метаболически здоровые женщины и метаболически нездоровые женщины с ожирением имели повышенный риск развития рака молочной железы, особенно женщины с МНЗФО (табл. 1) [10].

В статье Akinuyemiju T. сообщается не только о повышенном риске развития онкологических заболеваний у лиц с ожирением, но и о высоком риске смертности у больных раком при метаболическом нездоровье и повышенном ИМТ. Так, в проспективном исследовании с участием 22 514 человек было показано, что лица с нормальным весом, но метаболически нездоровые имели повышенный риск смертности от рака (ОШ=1,7 (1,2–2,3)) по сравнению со здоровыми участниками. По сравнению с участниками с нормальным весом лица с МЗФО при избыточном весе имели более низкий риск любой смертности от рака (скорректированный ОШ=0,8 (0,6–0,9)) [11].

О взаимосвязи метаболических нарушений с риском развития рака сообщается в недавнем крупном систематическом обзоре, который содержит данные более чем 120 исследований. Выявлено, что метаболическая дисфункция, определяемая как МС или любое количество критериев МС, воспалительные биомаркеры или другие маркеры метаболической функции органов связаны с риском развития и смертностью от рака прямой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря и молочной железы у женщин в постменопаузальном периоде. Связь метаболической дисфункции с повышенным риском рака груди и колоректальным раком наблюдалась независимо от ИМТ у лиц с метаболически нездоровым

фенотипом при нормальном весе или избыточном весе/ожирении по сравнению с метаболически здоровым фенотипом при нормальном весе [12]. Это подтверждается и данными другого исследования, которое было проведено в 2018 г. в США. В работе были использованы данные Национального обследования состояния здоровья и питания (NHANES). Выявлено, что среди лиц с установленным диагнозом рака и ожирением 45,7% имели МС против 33% у лиц с ожирением без рака. Даже один любой критерий МС был связан с более высоким риском рака у лиц с ожирением среди участников в возрасте до 50 лет [13].

Таким образом, литературные данные демонстрируют связь различных видов рака как непосредственно с ожирением, так и с метаболической дисфункцией вне зависимости от ИМТ. Важным является и тот факт, что риск развития онкологических заболеваний выше у лиц с МНЗФО по отношению к МЗФО. Однако лица, имеющие МЗФО, все еще показывают высокий риск развития рака различных локализаций по отношению к тем, кто имеет нормальный вес и является метаболически здоровым. Нами проанализированы литературные данные о возможных механизмах, лежащих в основе возникновения онкологических заболеваний.

2. ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ, ЛЕЖАЩИЕ В ОСНОВЕ ВОЗНИКНОВЕНИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИ ОЖИРЕНИИ

2.1. Стимуляция клеточной пролиферации

Фундаментальным свойством раковых клеток является их способность бесконтрольно делиться и размножаться. В состоянии ожирения уровень лептина в крови повышается в результате повышения его секреции жировой тканью. Циркулирующий лептин помогает регулировать аппетит и чувствительность к инсулину, однако лептин также обладает проонкогенным действием [14, 15].

Другими стимуляторами роста, связанными с повышенной выработкой лептина, являются эстрогены, в отношении избытка которых (например, при применении заместительной гормональной терапии (ЗГТ)) доказана связь с повышением риска развития рака молочной железы, эндометрия и колоректальным раком [16–20]. Хотелось бы отметить, что важным источником эстрогенов является жировая ткань, где они вырабатываются при помощи фермента ароматазы, а уровень эстрогенов в сыворотке повышается у людей с ожирением [14].

Ожирение часто сопровождается гипергликемией, которая обеспечивает делящиеся клетки большим количеством энергии. В ответ на повышение уровня глюкозы крови и/или при инсулинорезистентности высвобождается инсулин, который имеет структурное родство с инсулиноподобным фактором роста 1 (ИФР-1) [21]. При попытке преодолеть периферическую инсулинорезистентность развивается компенсаторная гиперинсулинемия. Некоторые раковые клетки имеют повышенное содержание рецепторов инсулина, а в условиях гиперинсулинемии некоторые опухоли могут демонстрировать повышенную активацию сигнальных путей инсулиновых рецепторов. Инсулин также косвенно увеличивает выработку ИФР-1 в печени, а гиперинсулинемия может

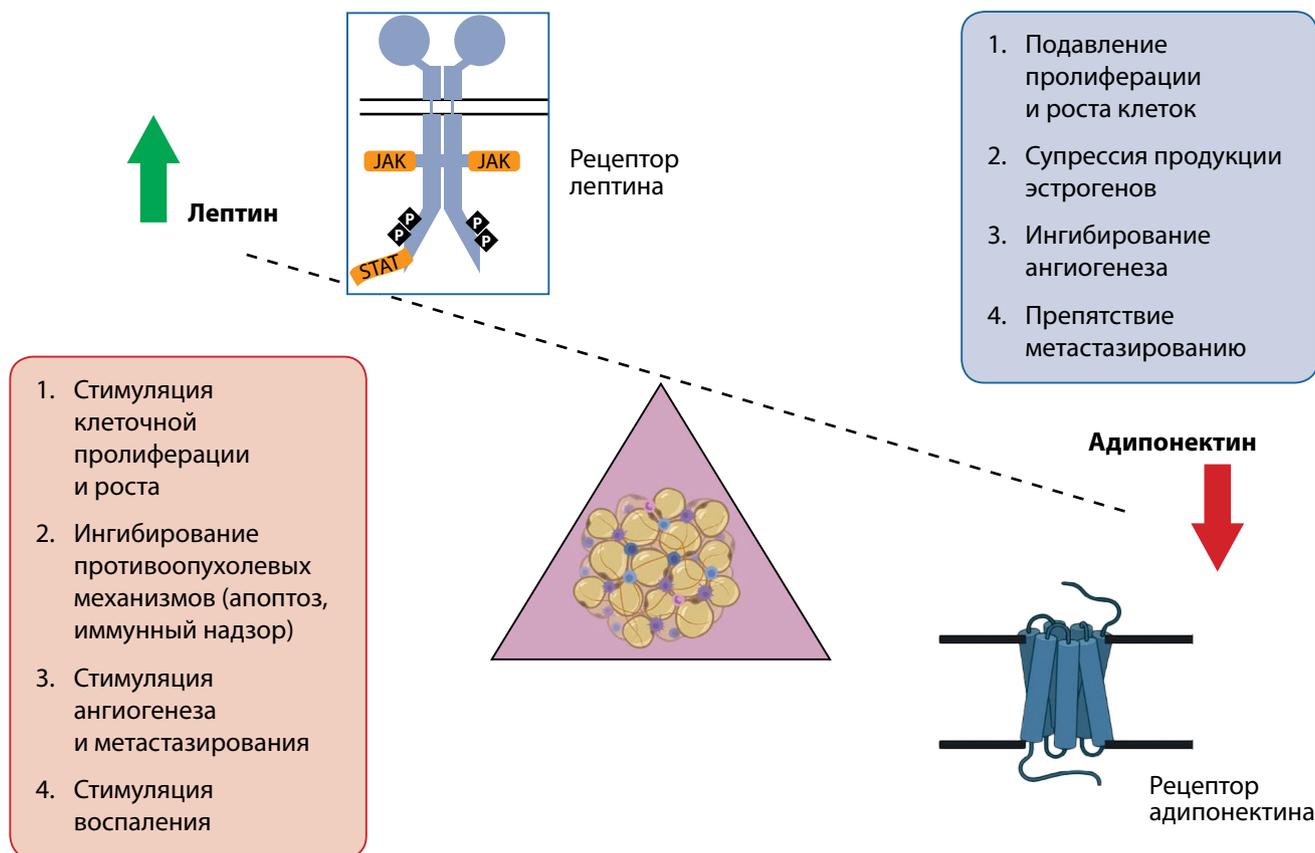


Рисунок 1. Взаимоотношения лептина и адипонектина в контексте онкогенеза (адаптировано по Harris B. et al. [20]).

Figure 1. Relationship between leptin and adiponectin in the context of tumorigenesis (adapted from Harris B. et al. [20]).

увеличить количество биодоступного ИФР-1 за счет прямого или косвенного снижения уровня ИФР-связывающих белков 1 и 3, что стимулирует митоз и подавляет апоптоз [14, 22].

Гипертрофия адипоцитов у лиц с ожирением приводит к увеличению уровня провоспалительного интерлейкина 6 (ИЛ-6) в крови. Высокий уровень ИЛ-6 в крови лиц с ожирением определяется у пациентов с гепатокарциномой [14] и почечно-клеточным раком [23] и, по-видимому, играет роль стимулятора клеточного роста. Другим предполагаемым фактором роста является фактор некроза опухоли альфа (TNF α). Секреция TNF α в иммунных клетках стимулируется лептином, что может послужить предпосылкой к повышению риска развития онкозаболеваний при системном воспалении, ассоциированном с ожирением [20].

2.2. Ингибирование супрессоров роста

Считается, что адипонектин является супрессором роста, высвобождаемым адипоцитами, обладающим как эндокринным, так и паракринным действием. Известно, что адипонектин повышает чувствительность к инсулину, помогая регулировать периферический метаболизм глюкозы и жирных кислот [23]. Помимо того, что адипонектин является регулятором метаболизма, он обладает противовоспалительной и антиоксидантной активностью [24]. При ожирении у человека концентрация циркулирующего адипонектина падает до десяти раз по мере увеличения массы висцерального жира [20] (рис. 1). Низкие уровни циркулирующего адипонектина наблюдаются у женщин с раком эндометрия и связаны

с повышенным риском рака молочной железы после поправки на ИМТ и возраст (суммарный ОР=0,982; 95%ДИ: 0,967–0,988) [25]. Адипонектин подавляет пролиферацию клеток в рецептор-положительных (MCF7) и отрицательных (MDA-MB 231) клетках рака молочной железы, а также в гепатоцеллюлярных (HepG2, Huh7) и эндометриальных (HEC-1-A, RL95-2) линиях раковых клеток, а его снижение при ожирении может способствовать уклонению раковых клеток от подавления роста (рис. 1) [26].

2.3. Ингибирование апоптоза и обеспечение репликативного бессмертия

Эукариотические клетки запрограммированы на гибель либо после определенного числа делений для поддержания органов, либо в ответ на самые разнообразные стрессы. Следовательно, предотвращение своей смерти является ключевой особенностью раковых клеток. Лептин, ключевой стимулятор роста при ожирении, ингибирует апоптоз, в основном за счет увеличения экспрессии антиапоптотических белков В-клеточной лимфомы 2 (Bcl-2) и сурвивина. ИФР-1 также обладает собственным противоапоптотическим эффектом [27]. Ожирение также может влиять на апоптоз путем активации коллагена VI, который вырабатывается при фиброзе жировой ткани, а продукт его расщепления, эндотрофин, оказывает антиапоптотическое действие в опухолях молочной железы у мышей [28].

В то время как нормальные клетки претерпевают конечное число делений перед старением, раковые клетки приобретают неограниченный репликативный потенциал [29]. Существуют доказательства, указывающие, что

теломеры, защищающие концы хромосом, в основном опосредуют способность раковых клеток к неограниченной пролиферации. [14]. Влияние ожирения на этот признак является спорным, хотя некоторые адипокины, например, лептин, в определенных случаях способствуют повышению активности теломеразы приводя к неограниченной пролиферации раковых клеток [30].

Еще одной из причин альтернативного удлинения теломер является репарация аберрантных повреждений ДНК; это измененные пути репарации повреждений ДНК при ожирении [31]. Однако в настоящее время недостаточно сведений об этих процессах.

2.4. Ангиогенез

По мере роста опухоли образуется новая сосудистая сеть, и/или организуются ранее существовавшие сосуды. Адипоциты изменяют свой адипокиновый профиль при ожирении, продуцируя множество проангиогенных факторов, включая лептин, церулоплазмин, TNF α , ангиопоэтиноподобные белки (например, ANGPTL2), фактор роста гепатоцитов (HGF) и белки семейства факторов роста эндотелия сосудов (VEGF) и, следовательно, способствуют созданию среды, благоприятной для роста опухоли [32].

Основным стимулятором ангиогенеза является VEGF. Связывание VEGF-A с его рецептором активирует внутриклеточный каскад, в итоге стимулируя пролиферацию, миграцию и проницаемость эндотелиальных клеток [33, 34]. По данным публикации Yang W.-H., лептин увеличивает секрецию VEGF-A в жировой ткани мышей и VEGF-C в клетках хондросаркомы человека [35].

Активация инвазии и метастазирования

Важной патологической особенностью раковых клеток является их способность проникать в окружающие ткани, а также метастазировать с током крови и/или лимфы в отдаленные участки. Лептин и адипонектин оказывают противоположное воздействие на инвазию и метастазирование (рис. 1). Для обеспечения этого процесса клетки, как правило, подвергаются процессу дедифференцировки, который некоторые источники называют эпителиально-мезенхимальным переходом (ЭМП), и в этом процессе участвует комплекс генов развития Hedgehog. Лептин активирует комплекс развития Hedgehog и ЭМП в клеточных линиях рака поджелудочной железы [36], а также стимулирует выработку ИЛ-6 и TGF β , которые обладают паракриной активностью, усиливая ЭМП [37]. Резистин, концентрация которого также повышается при ожирении, индуцировал ЭМП при раке молочной железы и повышал метастатический потенциал раковых клеток [38].

Важно отметить, что инвазия и образование метастазов являются сложными процессами с участием опухолевых и других клеток. Клетки стромы жировой ткани способны вырабатывать ИФР-1 при ожирении, тем самым усиливая опухолевую инвазию у мышей [39]. Кроме того, жировая ткань также может играть роль на расстоянии, поскольку она является основным источником циркулирующих экзосомальных микроРНК, которые могут контролировать экспрессию генов в отдаленных тканях, по крайней мере, у мышей [14].

Делая вывод из всего вышесказанного, вероятнее всего, состояние ожирения может подготовить клетки

ко всем аспектам метастатического процесса путем стимуляции пролиферации и дедифференцировки клеток за счет высвобождения опухолевых клеток из тканей (включая предотвращение апоптоза), образованием сосудов для их расселения и обеспечением конечной ниши для опухолевого роста.

2.5. Воспаление, способствующее развитию опухоли

Ожирение связано с хроническим воспалительным состоянием, при котором иммунные клетки накапливаются в жировой ткани и секретируют цитокины. Широко признано, что воспаление связано с развитием и прогрессированием опухоли посредством ряда механизмов [40]. При ожирении жировая ткань увеличивается, и клеточная популяция смещается в сторону Т-хелперов 1 типа (Th1-клеток), CD8+ Т-клеток и провоспалительных макрофагов, в то время как количество некоторых регуляторных Т-клеток и Th2-клеток снижается [41]. Одной из возможных причин может быть моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1), уровень которого повышается при ожирении человека. Было показано, что он вызывает пролиферацию макрофагов в жировой ткани на мышиных моделях [42].

При ожирении повышается ключевой фактор индукции воспаления — внутриклеточный транскрипционный фактор NF- κ B, который при активации перемещается в ядро, чтобы стимулировать экспрессию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и ИЛ-18 [43].

Кроме того, при ожирении сами адипоциты могут подвергаться некрозу. Мертвые клетки выделяют липиды, нуклеиновые кислоты, молекулярные структуры, связанные с повреждением и т.д., далее в этот очаг стремятся макрофаги. Они образуют «коронаподобные» структуры вокруг умирающих адипоцитов. Активация этих рецепторов макрофагального паттерна активирует инфламмосомы, генерирующие провоспалительный ИЛ-1 β ; еще большее количество макрофагов привлекает эндотрофин, продуцируемый адипоцитами и выступающий как стимулятор роста злокачественных опухолей [44].

Таким образом, влияние избытка жировой ткани в организме на иммунную систему неоспоримо, а ИЛ-6 является ключевым цитокином при хроническом воспалительном состоянии и, вероятно, при онкогенезе, связанном с ожирением.

2.6. Мутации

Избыток жировой ткани в организме связан с локальной гиперпродукцией активных форм кислорода (АФК), в основном образующихся в митохондриях. АФК повреждают ДНК, а мутации часто возникают в результате попыток исправить это повреждение. Образование свободных кислородных радикалов варьирует в зависимости от циркулирующего субстрата (повышенное содержание глюкозы, жирных кислот) и/или гормонов [45]. Например, аномально высокие уровни циркулирующего инсулина из-за резистентности к инсулину при ожирении могут вызвать повреждение ДНК за счет увеличения транслокации Akt в митохондрии и активации им НАДФН-оксидазы. Окислительный стресс способствует повышению концентрации перекисей липидов, алкоксильных радикалов, альдегидов и кетонов. Далее эти

продукты могут приводить к нестабильности генома, вызывая модификацию ДНК, разрывы нитей и потерю теломера в клеточном цикле. В дальнейшем деформация теломера приводит к хромосомным аномалиям, включая слияние, транслокации и разрывы, которые все больше способствуют нестабильности генома [46].

Оказывают влияние и вторичные эффекты. Например, гормональные эффекты ожирения, в том числе повышенные уровни эстрогенов и сниженный уровень глобулина, связывающего половые гормоны, стимулируют пролиферацию и увеличивают вероятность ошибки репликации. Кроме того, эстроген и его метаболиты могут вызывать образование свободных радикалов и продуктов присоединения ДНК с аналогичными последствиями [30, 47]. Более того, при ожирении нарушаются процессы репарации ДНК, в т.ч. способность репарировать двухцепочечные разрывы и аберрантные структуры репликативной вилки [47].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным литературы, наиболее низкий риск развития рака различной локализации имеют метаболически здоровые люди без ожирения. У лиц с ожирением риск развития онкологических заболеваний выше в метаболически нездоровой группе, чем в группе с метаболически здоровым ожирением. Важно обращать внимание на метаболическое здоровье как у лиц с ожирением, так и с нормальной массой тела, своевременно выявлять и корректировать компоненты метаболического нездоровья, сохраняя метаболическое здоровье пациентов. Рассмотренные в нашей статье механизмы развития канцерогенеза у лиц с ожирением объясняют более высокий процент рака у лиц с ожирением, но не объясня-

ют полученные данные о различиях в группах с метаболически здоровым и не здоровым ожирением, поэтому необходимы дальнейшие исследования, направленные на установление связи особенностей распределения жировой ткани, современных биомаркеров ожирения и метаболического нездоровья с представленными механизмами онкогенеза, с последующими разработками лекарственных препаратов для модификации описанных механизмов онкогенеза у лиц с ожирением (например, антагонистов рецепторов эстрогенов, ингибиторов передачи сигналов VEGF, инсулин-сенситайзеров, антагонистов рецепторов ИЛ-6 и др.).

Снижение веса и удержание метаболически здорового фенотипа лицами с ожирением является недорогим методом лечения, но значимым для уменьшения риска онкогенеза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена в рамках бюджетной темы (FWNR-2024-0002).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Мустафина С.В. — концепция статьи, внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи, одобрение финальной версии рукописи; Винтер Д.А. — дизайн и концепция статьи, анализ данных, написание статьи; Алфёрова В.И. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hannah Ritchie and Max Roser. Obesity. 2017. Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: 'https://ourworldindata.org/obesity' [Online Resource]
- Мустафина С.В., Винтер Д.А., Рымар О.Д. и др. Фенотипы ожирения и риск развития инфаркта миокарда, по данным проспективного когортного исследования // *Российский кардиологический журнал*. — 2019. — Т. 24. — №6. — С. 109-114. [Mustafina SV, Winter DA, Rymar OD, et al. Obesity phenotypes and the risk of myocardial infarction: a prospective cohort study. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(6):109-114 (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-6-109-114
- Ringel AE, Drijvers JM, Baker GJ, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity. *Cell*. 2020;183(7):1848-1866.e26. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.009
- Peck B, Schulze A. Lipid metabolism at the nexus of diet and tumor microenvironment. *Trends Cancer*. 2019;5:693-703. doi: https://doi.org/10.1016/j.trecan.2019.09.007
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798. doi: https://doi.org/10.1056/NEJMs1606602
- Осадчук М.А., Васильева И.Н., Козлов В.В., Митрохина О.И. Метаболический синдром как фактор риска онкогенеза // *Профилактическая медицина*. — 2023. — Т. 26. — №1. — С. 70-79. [Osadchuk MA, Vasileva IN, Kozlov VV, Mitrokhina OI. Metabolic syndrome as a risk factor for oncogenesis. *The Russian Journal of Preventive medicine*. 2023;26(1):70-79. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.17116/profmed20232601170
- Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Суворова Т.С. Частота ожирения у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы // *Ожирение и метаболизм*. — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 171-178. [Grigor'eva IN, Efimova OV, Suvorova TS. The frequency of obesity in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Obesity and metabolism*. 2020;17(2):171-178. (In Russ.)] doi: https://doi.org/10.14341/omet12329
- Zheng X, Peng R, Xu H, et al. The Association Between Metabolic Status and Risk of Cancer Among Patients With Obesity: Metabolically Healthy Obesity vs. Metabolically Unhealthy Obesity. *Front Nutr*. 2022;9:783660. doi: https://doi.org/10.3389/fnut.2022.783660
- Hashimoto Y, Hamaguchi M, Obora A, Kojima T, Fukui M, et al. Impact of metabolically healthy obesity on the risk of incident gastric cancer: a population-based cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):11. doi: https://doi.org/10.1186/s12902-019-0472-2
- Park B, Kim S, Kim H, et al. Associations between obesity, metabolic health, and the risk of breast cancer in East Asian women. *Br J Cancer*. 2021;125(12):1718-1725. doi: https://doi.org/10.1038/s41416-021-01540-5
- Akinyemiju T, Moore JX, Pisu M, et al. A Prospective Study of Obesity, Metabolic Health, and Cancer Mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):193-201. doi: https://doi.org/10.1002/oby.22067
- Karra P, Winn M, Pauleck S, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022;30(7):1323-1334. doi: https://doi.org/10.1002/oby.23444

13. Winn M, Karra P, Haaland B, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Results from the cross-sectional National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Med.* 2022;00:1-13. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.4912>
14. Chung KM, Singh J, Lawres L, et al. Endocrine-exocrine signaling drives obesity-associated pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cell.* 2020;181:832–847. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.062>
15. Беришвили А.И., Кедрова А.Г., Греян Т.А., Зайцева О.В. Ожирение и рак молочной железы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2022. — Т. 18. — №3. — С. 40–51. [Berishvili AI, Kedrova AG, Greyan TA, Zaitseva OV. Obesity and breast cancer. *Opukholi zhenskoy reproductivnoy systemy (Tumors of female reproductive system).* 2022;18(3):40-51. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2022-18-3-40-51>
16. Берштейн Л.М., Малек А.В. Ожирение и рак: о чем «говорят» экзосомы? // *Природа.* — 2018. — №6(1234). — С. 22-25. [Bershtein LM, Malek AV. Obesity and Cancer: About What Exosomes Are Talking? *Priroda.* 2018;6:22-25 (In Russ.)]
17. Rodriguez AC, Blanchard Z, Maurer KA, Gertz J. Estrogen signaling in endometrial cancer: A key oncogenic pathway with several open questions. *Hormone Cancer.* 2019;10:51. doi: <https://doi.org/10.1007/s12672-019-0358-9>
18. Sasso CV, Santiano FE, Campo Verde Arboccó F, et al. Estradiol and progesterone regulate proliferation and apoptosis in colon cancer. *Endocrine Connections.* 2019;8:217–229. doi: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0374>
19. Sheetal Parida DS. The microbiome–estrogen connection and breast cancer risk. *Cells.* 2019;8:1642. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8121642>
20. Harris BHL, Macaulay VM, Harris DA, et al. Obesity: a perfect storm for carcinogenesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2022;41(3):491-515. doi: <https://doi.org/10.1007/s10555-022-10046-2>
21. Gallagher EJ, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nature Reviews Cancer.* 2020;20:629–644. doi: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0295-5>
22. Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь ожирения и рака предстательной железы (обзор) // *Ожирение и метаболизм.* — 2020. — Т. 17. — №2. — С. 147-155. [Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. The relationship of obesity and prostate cancer (review). *Obesity and metabolism.* 2020;17(2):147-155 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/omet1030131>
23. Кравцов И.Б., Солодкий В.А., Павлов А.Ю. и др. Роль ожирения у больных почечно-клеточным раком // *Онкоурология.* — 2023. — Т. 19. — №1. — С. 17–24. [Kravtsov IB, Solodky VA, Pavlov AYU, et al. The role of obesity in patients with renal cell carcinoma. *Onkourologiya (Cancer Urology).* 2023;19(1):17–24. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-1-17-24>
24. Алфёрова В.И., Мустафина С.В. Адипоцитокينات сквозь призму метаболических фенотипов человека // *Доктор.Ру.* — 2023. — Т. 22. — №4. — С. 18–23. doi: <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2023-22-4-18-23>
25. Маркова Т.Н., Мищенко Н.К., Петина Д.В. Адипоцитокينات: современный взгляд на дефиницию, классификацию и роль в организме // *Проблемы эндокринологии.* — 2022. — Т. 68. — №1. — С. 73–80. [Markova TN, Mishchenko NK, Petina DV. Adipocytokines: modern definition, classification and physiological role. *Problems of Endocrinology.* 2022;68(1):73–80. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl12805>
26. Macis D, Guerrieri-Gonzaga A, Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology.* 2014;43:1226–1236. doi: <https://doi.org/10.1093/ije/dyu088>
27. Шарафутдинова К.И., Шляпина В.С., Баева А.И., и др. Сахарный диабет и опухоли женской репродуктивной системы // *Проблемы эндокринологии.* — 2023. — Т. 69. — №3. — С. 103-110. [Sharafutdinova KI, Shlyapina VS, Baeva AI, et al. Diabetes mellitus and the female reproductive system tumors. 2023;69(3):103-110 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/probl13282>
28. García-Miranda A, Garcia-Hernandez A, Castañeda-Saucedo E, et al. Adipokines as Regulators of Autophagy in Obesity-Linked Cancer. *Cells.* 2022;11(20):3230. doi: <https://doi.org/10.3390/cells11203230>
29. Zhao Y, Shen M, Wu L, et al. Stromal cells in the tumor microenvironment: accomplices of tumor progression? *Cell Death Dis.* 2023;14(9):587. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06110-6>
30. Зволинская Е.Ю., Мамедов М.Н., Потиевская В.И. и др. Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний // *Кардиология.* — 2020. — Т. 60. — №9. — С. 110–121 [Zvolinskaya EYu, Mamedov MN, Potievskaya VI, et al. Role of modified cardiovascular risk factors in development of oncologic diseases. *Kardiologiya.* 2020;60(9):110–121 (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.9.n91/>
31. Yang R, Han Y, Guan X, et al. Regulation and clinical potential of telomerase reverse transcriptase (TERT/hTERT) in breast cancer. *Cell Commun Signal.* 2023;21(1):218. doi: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01244-8>
32. Włodarczyk M, Nowicka G. Obesity, DNA damage, and development of obesity-related diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2019;20:1146. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20051146>
33. Yoshida H, Fujiwara K. Adipose tissue area is a predictive biomarker for the efficacy of pegylated liposomal doxorubicin in platinum-refractory/resistant ovarian cancer. *Cancer Med.* 2023;12(13):14196–14206. doi: <https://doi.org/10.1002/cam4.6086>
34. Skelding KA, Barry DL, Theron DZ, Lincz LF. Targeting the two-pore channel 2 in cancer progression and metastasis. *Explor Target Antitumor Ther.* 2022;3(1):62–89. doi: <https://doi.org/10.37349/etat.2022.00072>
35. Yang W-H, Chang A-C, Wang S-W, et al. Leptin promotes VEGF-C production and induces lymphangiogenesis by suppressing miR-27b in human chondrosarcoma cells. *Sci Rep.* 2016;6(1):28647. doi: <https://doi.org/10.1038/srep28647>
36. Rencüzoğulları Ö, Arisan ED. Palbociclib suppresses the cancer stem cell properties and cell proliferation through increased levels of miR-506 or miR-150 in Panc-1 and MiaPaCa-2 cells. *Turk J Biol.* 2022;46(5):342–360. doi: <https://doi.org/10.55730/1300-0152.2622>
37. Ray A, Cleary MP. The potential role of leptin in tumor invasion and metastasis. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2017;38:80–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.11.002>
38. Avtanski D, Garcia A, Caraballo B, et al. Resistin induces breast cancer cells epithelial to mesenchymal transition (EMT) and stemness through both adenylyl cyclase-associated protein 1 (CAP1)-dependent and CAP1-independent mechanisms. *Cytokine.* 2019;120:155–164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.04.016>
39. Hillers LE, D'Amato JV, Chamberlin T, et al. Obesity-Activated Adipose-Derived Stromal Cells Promote Breast Cancer Growth and Invasion. *Neoplasia.* 2018;20(11):1161-1174. doi: <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.09.004>
40. Ruiz CF, Garcia C, Jacox JB, et al. Decoding the obesity-cancer connection: lessons from preclinical models of pancreatic adenocarcinoma. *Life Sci Alliance.* 2023;6(11):e202302228. doi: <https://doi.org/10.26508/lsa.202302228>
41. Pasquarelli-do-Nascimento G, Machado SA, de Carvalho JMA, Magalhães KG. Obesity and adipose tissue impact on T-cell response and cancer immune checkpoint blockade therapy. *Immunother Adv.* 2022;2(1):ltac015. doi: <https://doi.org/10.1093/immadv/ltac015>
42. Abulmeaty MMA, Ghneim HK, Alkhatami A, et al. Inflammatory Cytokines, Redox Status, and Cardiovascular Diseases Risk after Weight Loss via Bariatric Surgery and Lifestyle Intervention. *Medicina (Kaunas).* 2023;59(4):751. doi: <https://doi.org/10.3390/medicina59040751>
43. Bu D, Crewe C, Kusminski CM, et al. Human endotrophin as a driver of malignant tumor growth. *JCI Insight.* 2019;5(9):e125094. doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125094>
44. Setayesh T, Nersesyan A, Mišik M, et al. Impact of obesity and overweight on DNA stability: Few facts and many hypotheses. *Mutat Res Mutat Res.* 2018;777:64-91. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mrev.2018.07.001>
45. Vijayraghavan S, Saini N. Aldehyde-Associated Mutagenesis–Current State of Knowledge. *Chem Res Toxicol.* 2023;36(7):983-1001. doi: <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.3c00045>
46. Chen C-C, Feng W, Lim PX, et al. Homology-directed repair and the role of BRCA1, BRCA2, and related proteins in genome integrity and cancer. *Annu Rev Cancer Biol.* 2018;2:313–336. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-cancerbio-030617-050502>
47. Lewicky JD, Martel AL, Gupta MR, et al. Conventional DNA-Damaging Cancer Therapies and Emerging cGAS-STING Activation: A Review and Perspectives Regarding Immunotherapeutic Potential. *Cancers (Basel).* 2023;15(16):4127. doi: <https://doi.org/10.3390/cancers15164127>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]:

***Алфёрова Влада Игоревна**, к.м.н. [**Vlada I. Alferova**, MD, PhD]; адрес: Россия, 630089, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova street, 630089 Novosibirsk, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1645-5523>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: lady.alfyorova2009@yandex.ru

Винтер Дарья Алексеевна, к.м.н. [Darya A. Vinter, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7977-2705>; eLibrary SPIN: 1936-9105; e-mail: daryavinter@mail.ru

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD, DSc]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; eLibrary SPIN: 1129-0599; e-mail: mustafina_sv@iimed.ru

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

ЦИТИРОВАТЬ:

Мустафина С.В., Винтер Д.А., Алфёрова В.И. Влияние ожирения на формирование и развитие рака // *Ожирение и метаболизм*. — 2024. — Т. 21. — №2. — С. 205-214. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13025>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mustafina SV, Vinter DA, Alferova VI. Influence of obesity on the formation and development of cancer. *Obesity and metabolism*. 2024;21(2):205-214. doi: <https://doi.org/10.14341/omet13025>