

Ожирение и онкологические заболевания: старая проблема в новом свете

Л.М. Берштейн

Лаб. онкоэндокринологии ГУН НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова Росздрава, Санкт-Петербург

Около 50 лет тому назад А. Tannenbaum, Н. Silverstone в своей знаменитой главе в «Успехах в изучении рака» опубликовали, по сути, первое обобщение, основанное на анализе обширных материалов страховых компаний и сводящееся к тому, что избыток массы тела следует рассматривать как фактор риска развития злокачественных новообразований [47]. В то время избыточную массу было принято трактовать, преимущественно, как следствие переедания или других нарушений нутритивных процессов [47]. За эти полвека проблема (важность которой все более возрастает в условиях современной эпидемии ожирения и сахарного диабета 2 типа [6, 54] прошла через несколько условных периодов, рассмотрение которых по состоянию до 1995 г. осуществлено нами в специальной монографии [1]. На первоначальном этапе достаточно было пользоваться понятием «вес тела» и считать, что превышение определенных нормативов этого параметра эквивалентно ожирению; на этом, собственно, и строилась работа А. Tannenbaum и Н. Silverstone, говоривших о «канцерогенной опасности избыточного веса» [47]. При формальной справедливости этого заключения довольно быстро стало ясно, что необходимо учитывать целый ряд дополнительных моментов, ныне хорошо известных эндокринологам и онкоэндокринологам.

В частности, оказалось, что кривая «вес тела — смертность от злокачественных опухолей» не прямолинейна, а носит U-образный характер, т.е. риск повышен как в случае избытка, так и дефицита веса. Выяснилось, что подобного рода «помехи» вносятся, по большей части, *фактором курения*, и если анализировать большие популяции лишь некурящих людей, то отмеченная зависимость «выпрямляется» [32]. Далее стало понятно, что не следует просто говорить об избытке массы тела, а надо обращать внимание на *состав тела* и соотношение его основных компонентов, жира и тощей массы. Хотя содержание жира в теле, несомненно, является ведущим компонентом избыточной массы и ба-

зисным элементом в развитии инсулинорезистентности, существенно, что при определенных обстоятельствах прибавка веса может на 35–40% происходить за счет тощей массы [20] и, по некоторым данным, доля мышечной ткани является не менее важным фактором риска возникновения рака предстательной железы, чем доля жировой [46].

Еще одним моментом, привлекающим к себе внимание на протяжении, по крайней мере, двух последних десятилетий и вплоть до настоящего времени, является *тип жировоголожения* и вопрос о том, является ли висцеральное ожирение (или такие не в полной мере эквивалентные друг другу вариации этого понятия как «верхнее, центральное, андройдное») большим фактором онкологического риска, чем другие типы отложения жира или чем ожирение как таковое. Несмотря на длительное изучение данного вопроса и тенденцию давать на него положительный ответ, можно выявить (например, в случае рака молочной железы) и некоторые противоречия, не позволяющие давать однозначную оценку этому аспекту проблемы. Так, выясняется, что висцеральная и подкожная жировая ткань вносят примерно одинаковый вклад в формирование общего пула эстрогенов, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность в большей степени связаны с висцеральным ожирением, а продукция лептина — с накоплением жира в подкожно-жировой клетчатке [5, 18, 28, 43]. Поскольку все перечисленные гормональные факторы относятся (как минимум, в менопаузе) к числу маркеров риска развития рака молочной железы, понятно, что в отдельных исследованиях рутинным анализом на уровне определения окружности талии или соотношения «окружность талии/окружность бедер» установить факт большей «проканцерогенной» значимости висцерального ожирения не удастся [43]. В то же время, особая роль *инсулинорезистентности* в проблеме «ожирение и рак», которая подчеркивается регулярно и в большинстве работ, в существенной степени определяется тем, что как

структура онкологической заболеваемости, так и постепенное снижение чувствительности к инсулину ассоциированы с возрастным фактором и достигают своего пика после 50–60 лет [7, 8, 42, 43].

Тем не менее, самостоятельное модифицирующее эффект ожирения влияние *возраста* может проявляться не всегда однозначно. В частности, оказалось, что заключение об ожирении как факторе повышенного онкологического риска справедливо лишь для постменопаузальной формы рака молочной железы (РМЖ). Напротив, у женщин, у которых РМЖ выявляется до наступления менопаузы, т.е. в репродуктивном возрасте, избыточная масса тела или никак не отражается на риске развития заболевания или, более того, снижает его [1, 9, 10, 50]. При этом избыток жира в теле может быть и фактором, модифицирующим не только риск возникновения, но и особенности течения заболевания, включая уровень выживаемости, причем, и здесь между пре- и постменопаузальной формой РМЖ могут наблюдаться определенные расхождения в выявляемых закономерностях [29]. Иная картина обнаруживается при раке эндометрия (тела матки): ожирение повышает риск возникновения этого заболевания (в отличие от РМЖ) и в репродуктивном периоде, и в постменопаузе [11]. Таким образом, вопрос об избыточной массе тела как о возможном факторе онкологического риска переводится в плоскость признания роли как *локализации* новообразования (ткани-мишени), так и *механизмов*, опосредующих эффект ожирения на опухолевый рост.

Кратко говоря об особенностях связи повышенного веса тела с той или иной *локализацией опухоли*, следует отметить, что внимание в этом отношении (как и во многих других случаях) желательнее уделять, в первую очередь, т.н. *проспективным* наблюдениям, позволяющим прийти к наиболее объективным и закономерным результатам. В недавней, весьма масштабной работе такого рода (когда оценивалась смертность от злокачественных новообразований у 404 576 мужчин и 495 477 женщин, проживающих в Соединенных Штатах, и наблюдение за которыми велось в среднем в течение 16 лет) подтвердилось, что величина относительного риска (ОР) смерти при одной и той же степени повышения индекса массы тела от локализации к локализации существенно варьирует, причем, как правило, различия между полами в пределах одного заболевания выражены в меньшей степени, чем различия между отдельными заболеваниями (табл. 1) [14]. Выявляющиеся вариации ОР при переходе от одной локализации процесса к другой (которые, т.е. вариации, кстати, нередко дополнительно возрастают при дальнейшем увеличении ИМТ [14], очевидно, свидетельствуют о том, что наряду с какими-то общими *механизмами* воздействия избытка массы тела/ожирения на опухолевый рост существуют и иные процессы, носящие более «индивидуальный» характер. Действительно, помимо дру-

гих примеров, в эту категорию можно отнести ситуацию, складывающуюся в отношении увеличения риска развития у больных ожирением *рака пищевода*: как полагают, в данном случае играют роль не столько гормональные нарушения или ассоциированные с ними «патогенетические цепи», сколько проявления гастроэзофагеального рефлюкса. В последнем случае происходит заброс кислого желудочного содержимого в пищевод, что повышает риск возникновения в этом органе хронического раздражения, а затем и аденокарциномы [38].

Если же говорить о некоторых *общих механизмах* реализации «проканцерогенного» действия ожирения, то здесь, в первую очередь, необходимо упомянуть:

а) Стероидный компонент.

Достаточно хорошо известно, что накопление жира в организме сопряжено с *гиперэстрогемией*, которая может быть как абсолютной, так и относительной (за счет повышения свободных фракций эстрадиола и эстрогена, прежде всего, в связи с уменьшением в печени продукции глобулина связывающего половые стероиды). Следует, однако, отметить, что выраженность этих изменений при ожирении в репродуктивном и постменопаузальном возрасте различна, чем, как полагают, могут частично объясняться и различия во влиянии избыточной массы тела на риск развития пре- и постменопаузального РМЖ [27]. *Эстрогены* благодаря ароматазному механизму могут продуцироваться и в самой жировой ткани, что приобретает — как фактор повышенного онкологического риска — особую важность в период менопаузы [2]. Дефицит *прогестерона* при недостаточности желтого тела у больных ожирением создает, по современным

Таблица 1

Относительный риск смерти от злокачественной опухоли при индексе массы тела > 30-35: роль локализации процесса [14]

Диагноз (локализация)	ОР	
	Женщины	Мужчины
Пищевод	1,39	1,63
Желудок	1,08	1,20
Толстая кишка	1,36	1,84
Печень	1,68	1,90
Желчный пузырь	2,13	1,76
Поджелудочная железа	1,41	1,49
Легкие	0,82	0,67
Меланома кожи	1,10	0,85
Почка	1,70	1,70
Неходжкинская лимфома	1,95	1,49
Лейкоз	0,93	1,37
Предстательная железа		1,34
Молочная железа	1,70	
Тело матки	2,77	
Шейка матки	1,23	
Яичник	1,51	

Примечание: за ОР = 1 принят уровень смертности у людей того же возраста и пола с индексом массы тела в интервале 18,5–24,9

представлениям, ситуацию, которая способствует развитию рака эндометрия, но может (как это ни парадоксально) приводить к снижению опасности возникновения рака молочной железы [24]. Последнее связано с тем, что прогестерон в отличие от его влияния на эндометрий обладает пролиферативным (митогенным) действием на эпителий молочных желез; этим, возможно, и объясняются отмечавшиеся различия во влиянии ожирения на риск развития рака эндометрия и РМЖ в репродуктивном возрасте. *Андрогены* как яичникового (тестостерон), так и надпочечникового (андростендион, дегидроэпиандростерон и его сульфат и т.д.) происхождения, продукция которых может изменяться при ожирении и при сочетающихся с ожирением случаях поликистоза яичников, также являются важным элементом predisпозиции к опухолевому росту — в частности, помимо эндометрия и молочной железы, в предстательной железе и яичниках [3]. *Глюкокортикоиды* сами по себе, скорее, обладают антимитогенным эффектом, но характеризуются иммунодепрессивным действием и способствуют дополнительному накоплению жира в теле [6]. Важным моментом является также тот факт, что при ожирении усиливается конверсия менее активного кортизона в более активный кортизол непосредственно в жировой ткани под влиянием фермента 11β-гидроксистероид-дегидрогеназы I типа [44; 49]; с позиций повышения онкологического риска, среди прочих проявлений этого феномена, весьма значимым является развитие инсулинорезистентности.

б) *Гиперинсулинемия и инсулинорезистентность* присущи многим случаям ожирения и, являясь важным элементом метаболического синдрома [7, 42], в течение многих лет рассматриваются также как ключевое звено синдрома канкрофилии, т.е. комплекса гормонально-метаболических нарушений, предрасполагающих к развитию злокачественных новообразований [8]. Пока еще не очень многочисленные проспективные исследования, проведенные в последние годы, подтверждают, что повышенная секреция инсулина и С-пептида и увеличение индекса инсулинорезистентности (например, НОМА-R), в том числе, когда они ассоциированы с ожирением, могут в действительности повышать риск возникновения опухолей [17, 30].

в) Ожирение является важным «дисрегулятором» системы *иммунитета* [8], а в более общем виде — и *системы противоопухолевой резистентности*, что, среди прочего, находит отражение и в дефектах системы свертывания крови с склонностью к повышенному тромбообразованию и косвенно ассоциированному с ним усиленному метастазированию. Подобные сдвиги являются и одним из значимых объяснений того, почему избыток массы тела следует рассматривать как фактор, способный модифицировать не только риск *возникновения* опухоли, но и особенности ее *течения и прогрессирования* [1, 29]. В связи с этим противодействие прибавке веса, нередко наблюдающейся

на фоне химио- и гормонотерапии онкологических больных [3, 9, 14, 16], является важным элементом лечебной тактики, значимым для оптимизации конечных результатов.

г) Присущие ожирению сдвиги *липидного спектра* и продукции некоторых *ростовых факторов и цитокинов* (включая инсулиноподобные факторы роста и фактор некроза опухолей-α) в определенных ситуациях могут иметь самостоятельное значение, но чаще рассматриваются и, очевидно, на самом деле являются компонентом общей predisпозиции к опухолевому росту, которая включает в себя активацию внутриклеточных сигнальных систем, переход к преимущественно аутокринной регуляции пролиферации, ослабление дифференцировки и апоптоза, склонность к инвазии, гипоксии и разрастанию сосудистой сети (ангиогенезу), угнетению клеточного иммунитета и т.д. [51]. Следует, в то же время, отметить, что усиленный митогенез (гиперпролиферация) в ткани-мишени является важным, но недостаточным, а, возможно, и необязательным этапом в процессе возникновения опухоли, что подтверждается существованием, как минимум, двух вариантов гормонального канцерогенеза — промоторным и генотоксическим. Второй из них, базирующийся на прямом ДНК-повреждающем действии некоторых гормонов, их дериватов или ассоциированных с ними *свободно-радикальных продуктов*, не требует обязательного усиленного клеточного размножения или «использует» эту клеточную реакцию лишь как дополнительный элемент [3]. Вопрос о том, какова связь ожирения с упомянутыми типами гормонального канцерогенеза, исследуется, но пока не получил однозначного ответа. Существенно подчеркнуть, однако, что окислительный, или прогенотоксический, сдвиг может, как недавно показано, возникать и в жировой ткани, в частности, при ожирении [23], что сопровождается и/или проявляется, среди других признаков, ее макрофагальной инфильтрацией и усиленным образованием в ней окиси азота.

д) *Генетический аспект*. Развитие опухоли, к счастью, является вероятностным процессом, и одним из пусковых или передаточных звеньев на этом пути служит состояние генома. Ряд генетических полиморфизмов, как показано в течение последних 10–15 лет, ассоциированы с возникновением и ожирением, и некоторых злокачественных опухолей [39, 45], однако, нужны дальнейшие усилия, чтобы продемонстрировать специфическую связь носительства этих полиморфизмов с развитием и того, и иного заболевания у одних и тех же людей.

Как логическое продолжение предыдущего изложения, применительно к основной задаче настоящей статьи специального и несколько более подробного рассмотрения (в силу его относительной новизны и важности) заслуживает тот подраздел проблемы, который может быть обозначен как «*адипоцитокينات, эндокринная функция жировой ткани и рак*». В частности, в отношении адипоцитокinov, т.е. пептидных гормоноподобных факторов, секре-

тируемых жировой тканью, действительно, уже могут быть найдены сведения (пока еще преимущественно отрывочные, но уже позволяющие приходить к некоторым выводам) в отношении их влияния на упоминавшийся чуть выше набор признаков, характеризующих ткань злокачественного новообразования или являющихся косвенными маркерами предрасположенности к его развитию.

Наиболее заметными представляются к настоящему времени материалы о влиянии на клеточное размножение, инвазию и ангиогенез. В частности, достаточно давно известно, что лептин способен стимулировать пролиферацию клеточной линии рака молочной железы MCF-7, и, как выяснилось, в опосредование этого важного феномена вовлечены индукция митоген-активированной протеинкиназы (МАПК) и коактиватора рецепторов стероидных гормонов SRC-1 [51]. Активация МАПК вовлечена и в индукцию под влиянием лептина рецепторов эстрогенов в той же клеточной линии, что может дополнительно (причем, и вне присутствия стероидов) стимулировать ее рост [15].

Как полагают, инвазии опухолевых клеток могут способствовать фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6), лептин и некоторые другие факторы, секретируемые жировой тканью. Наличие рецепторов всех этих пептидов на мембранах опухолевых клеток облегчает не только аутокринный и паракринный, но и дистантный способ воздействия на процесс опухолевой инвазии [43]. Показательно во многих отношениях влияние адипоцитокинов на ангиогенез: в отношении пяти-шести из них (лептин, ФНО- α , ИЛ-6, сосудистого эндотелиального и гепатоцитарного ростовых факторов и др.) накоплены данные о прямой или косвенной стимуляции образования новой сосудистой сети в опухолевой ткани, в то время как адипонектин, напротив, зарекомендовал себя как ингибитор этого процесса [13, 43]. Если представить себе, что адипонектин действительно способен подавлять ангиогенез (чем, в частности, объясняют его противоопухолевый эффект на модели экспериментальной фибросаркомы [13]), складывается впечатление о «расщеплении» свойств двух групп адипоцитокинов, в одну из которых входят лептин, ФНО- α , ИЛ-6, ИАП-1 (ингибитор активатора плазминогена-1) и т.д., а другая представлена пока лишь адипонектином и, возможно, висфатином [22].

Как известно, противоположный по направленности эффект пептиды этих групп демонстрируют и в отношении связи с инсулинорезистентностью [34, 35]. Если дополнительно учесть, что лептин, ИЛ-6 и ФНО- α являются, кроме того, стимуляторами ароматазы (т.е. способны, благодаря усиленной выработке эстрогенов, поддерживать рост эстрогензависимых опухолевых клеток), напрашивается вывод о необходимости сопоставления свойств представителей этих альтернативных адипоцитокиновых «лагерей» по целому комплексу про- и противоопухолевых точек отсчета,

чего пока еще, по сути, сделано не было. Среди параметров и факторов, подлежащих изучению, следует, помимо влияния на инсулинорезистентность и стероидогенез в тканях-мишенях и гонадах, упомянуть, в частности, системы гемокоагуляции и иммунитета (имеющие, как говорилось, непосредственное отношение к механизмам противоопухолевой резистентности), провоспалительный каскад [19], системы восприятия гормонального сигнала (мембранной и ядерной рецепции), а также процессы апоптоза, дифференцировки, повреждения и репарации ДНК, эпигенетической регуляции (типа метилирования и ацетилирования), гликозилирования и свободно-радикальных/генотоксических сдвигов, ассоциированных с нестабильностью генома.

Предварительные выводы в данном отношении (затрагивающие не столько различные аспекты биологии опухолевого роста, сколько более важные в клиническом плане вопросы о модификаторах возникновения и течения злокачественных новообразований) могут быть сделаны, например, на основании наблюдений о том, что, в противоположность заключению о роли умеренного повышения лептинемии, фактором риска развития рака молочной железы и эндометрия является *снижение* уровня адипонектина в крови [33, 40]. Заслуживает также упоминания, что чем выше концентрация лептина в крови больных раком молочной железы, тем более высоким оказывается содержание рецепторов эстрогенов и прогестерона в выявляемых у них новообразованиях [48]. В то же время, высказывается и та точка зрения, что некоторые адипоцитокины могут иметь отношение к росту рецептор-негативных, более агрессивных опухолей [43], и этому соответствует тот факт, что при более низкой адипонектинемии выявляются новообразования молочной железы с более высокой степенью злокачественности [36].

Следует еще несколько слов сказать о роли гормоноподобных пептидов в регуляции эпителиально-стромального взаимодействия, являющегося существенным элементом в поддержании оптимального состояния ткани-мишени, равно как и (в случае нарушения этого взаимодействия) индукции в ней опухолевой трансформации. Частным, но важным примером такого рода являются контакты между маммарным жиром и эпителием молочных желез. В обеспечении подобных контактов принимают участие как стероиды, так и гормоноподобные факторы пептидной природы [3, 43]. Содружественный эффект этих двух классов гормонов маммарной жировой ткани проявляется, в частности, на уровне таких процессов, как рост и морфогенез нормальной молочной железы [25], а также усиление пролиферации, угнетение апоптоза и активация протоонкогенов, что способствует злокачественной трансформации маммарного эпителия [26] и свидетельствует о целесообразности не только системных, но и локальных подходов к выявлению и устранению вы-

являющихся стромально-эпителиальных дисфункций подобного рода. Принимая во внимание, что маммарный жир может являться источником различных регуляторных и повреждающих сигналов, имеющих своей мишенью маммарный эпителий и участвующих в реализации стромально-эпителиального взаимодействия, представляется важным установить факторы, которые способствуют формированию прогенотоксического сдвига в жировой ткани молочной железы (адипогенотоксикоза), и исследовать, не ведет ли относительное превалирование генотоксического потенциала маммарного жира к более агрессивной биологической природе РМЖ [5]. Есть основания надеяться, что и эти сведения, и другие результаты, которые смогут быть получены при дальнейших исследованиях, позволят выработать шаги по прикладному использованию накопленных данных, включая вопросы профилактики канцерогенеза и терапии злокачественных новообразований.

Применительно к такому заключению следует отметить, что уже достаточно давно высказывается точка зрения о том, что профилактика и лечение ожирения могут прямым или косвенным образом рассматриваться и как один из подходов к предупреждению злокачественных новообразований и к попыткам оптимизации их течения. При этом рассматриваются как более сложные в методическом отношении современные подходы (типа гено- и биотерапии), так и более традиционные диетические и фармакологические воздействия [3, 12, 14], а также умеренное повышение физической активности с ориентацией на известный принцип «ходить лучше, чем стоять; стоять лучше, чем сидеть; сидеть лучше, чем лежать» [31]. Хотя только соблюдения диеты, очевидно, недостаточно и нередко при этом возникают сложности и медицинского, и бытового характера, следует упомянуть, что, по результатам недавно выполненного рандомизированного исследования, у больных раком молочной железы, придерживавшихся диеты со средним содержанием жира 33,3 г/день и похудевших примерно на 1,5 кг, отмечалось увеличение на 24% свободного безрецидивного интервала ($p=0,034$) по сравнению с больными, получавшими в день 51,3 г жира [16]. В последнее время, уже на новой основе, продолжается дискуссия о том, не имеют ли при таком подходе средства, целенаправленно лимитирующие поступление энергии, преимущества перед обычным, ассоциированным с диетой ограничением калорий [53]. Когда же речь идет о специальных фармакологических препаратах, представляется оправданным подразделить их на несколько групп с предполагаемым основным механизмом действия.

В частности, в одну из таких групп входят ингибиторы ароматазы (летрозол, экземестан и др.), угнетающие продукцию эстрогенов, в том числе, в жировых депо и, как следствие, ограничивающие опухолевый рост [2]. Другая важная «антистероидная» группа включает в себя ингибиторы 11 β -гид-

роксистероиддегидрогеназы 1 типа (карбенолоксон и др.), которые ограничивают в жировой ткани переход кортизона в кортизол и препятствуют, тем самым, развитию инсулинорезистентности [44, 49].

Сведения, касающиеся возможностей изменения уровня пептидных факторов — адипоцитокінов, дают основания говорить о двух принципиальных подходах, а именно о введении самих этих факторов из вне и о модификации их продукции под влиянием лекарственных средств. Действительно, применение *in vivo* лептина, ФНО, адипонектина и некоторых других пептидов сопровождается рядом заметных изменений в состоянии организма и в течении некоторых процессов. Так, введение в эксперименте адипонектина характеризуется антидиабетическим, противовоспалительным и антиатерогенным эффектом [34], и, кроме того, как отмечалось, ингибирует ангиогенез и опухолевый рост [13]. С другой стороны, собственная весьма высокая концентрация адипонектина в крови (до 0,01% от всех белков плазмы), «многопрофильность» влияний адипоцитокінов и ряд других причин делают более оправданным, по мнению некоторых исследователей [34, 35], фармакотерапевтический подход, направленный на изменение эндогенного образования этих соединений и их эффектов. При сравнении в данном отношении антидиабетических средств и инсулин-сенситизаторов (типа антидиабетических бигуанидов и агонистов PPAR γ -тиазолидиндионов, которые обладают противоопухолевым эффектом за счет многообразных механизмов действия [4]) троглитазон и розиглитазон стимулировали продукцию адипонектина в жировой ткани, а бигуанид метформин этой способностью не обладал [41], но снижал концентрацию лептина в крови [21]. Большой интерес представляют препараты, являющиеся ингибиторами ФНО- α (инфликсимаб, этанерцепт и др.) и до настоящего времени нашедшие применение, преимущественно, в лечении ревматоидного артрита, псориаза, эндометриоза и некоторых других состояний [37]. Между тем, в силу того, что ФНО- α угнетает продукцию адипонектина [34, 35], «ограничители» этого цитокина могут оказаться полезными и при ожирении; в соответствии с этим уже появляются сведения о возможности повышения чувствительности к инсулину под влиянием анти-ФНО подходов [52]. В итоге, направленное, а при необходимости и селективное воздействие на эндокринную функцию жировой ткани, включая секрецию ею адипоцитокінов и особенности стероидогенеза, представляет из себя объемную и перспективную область исследований, значимую как для понимания патогенеза, так и предупреждения возникновения большой группы возраст-ассоциированных заболеваний, включая злокачественные новообразования.

Благодарность: Настоящая работа выполнялась при частичной поддержке грантов РФФИ и ИНТАС.

1. (Берштейн Л.М.) Berstein L.M. Macrosomy, obesity and cancer. New York: Nova Sci.Publ. 1997. 195p.
2. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). Санкт-Петербург: Наука. 1998.172с.
3. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: традиции, современность и перспективы. Санкт-Петербург: Наука. 2004. 343с.
4. (Берштейн Л.М.) Berstein L.M. Clinical usage of hypolipidemic and antidiabetic drugs in the prevention and treatment of cancer // *Cancer Lett.* - 2005. - Vol. 224. -P. 203-212.
5. Берштейн Л.М. Гормоны жировой ткани (адипоцитокины): онтогенетический и онкологический аспект проблемы // *Усп. геронтол.* - 2005. - вып. 16. - С.51-64.
6. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. (ред.). Ожирение. М.: МИА. 2004.
7. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М.: Медицина. 2000. 631с.
8. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л.:Медицина. 1987. 287с.
9. Семиглазов В.Ф., Нургазиев К.Ш., Арзуманов А.С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы. 2001. 344с.
10. Adami H.-O., Signorello L.B., Trichopoulos D. Towards an understanding of breast cancer etiology // *Semin. Cancer Biol.* - 1998. - Vol. 8. - P. 255-262.
11. Ballard-Barbash R., Swanson C.A. Body weight: estimation of risk for breast and endometrial cancers // *Am. J. Clin. Nutr.* - 1996. - Vol. 63 (Suppl. 3). - P. 437-441.
12. Boyd N.F., Cousins M., Lockwood C., Trichler D. Dietary fat and breast cancer risk. The feasibility of a clinical trial of breast cancer prevention // *Lipids.* - 1992. - Vol. 27. - P.821-827.
13. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* - 2004. - Vol. 101. - P.2476-2481.
14. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults // *New Engl. J. Med.* - 2003. - Vol. 348. - P.1625-1638.
15. Catalano S., Mauro L., Marsico S. et al. Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells // *J. Biol. Chem.* - 2004. - Vol. 279. - P.19908-19915.
16. Chlebowski R.T., Stefanick M.L., McTiernan A. et al. Dietary Fat Reduction in Postmenopausal Women with Primary Breast Cancer: Phase III Women's Intervention Nutrition Study (WINS) // *ASCO Proceed.* - 2005.
17. Facchini F.S., Hua N., Abbasi F., Reaven G.M. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2001. - Vol. 86. -P.3574-3578.
18. Fain J.N., Madan A.K., Hiler M.L. et al. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans // *Endocrinology* - 2004. - Vol. 145. - P. 2273-2282.
19. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin resistance and chronic cardiovascular inflammatory syndrome // *Endocrine Rev.* - 2003. - Vol.24. - P.278-301.
20. Forbes G.B. Human body composition. Growth, aging, nutrition and activity. - Springer-Verlag, NY-Berlin-Heidelberg.- 1987. - 350p.
21. Fruhwald-Schultes B., Oltmanns K.M., Toschek B. et al. Short-term treatment with metformin decreases serum leptin concentration without affecting body weight and body fat content in normal-weight healthy men // *Metabolism.* - 2002. - Vol 51. -P.531-536.
22. Fukuhara A., Matsuda M., Nishizawa M. et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin // *Science* - 2005. - Vol. 307. - P.426-430.
23. Furukawa S., Fujita T., Shimabukuro M. et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome // *J. Clin. Invest.* - 2004. - Vol. 114. - P.1752-1761.
24. Henderson B.E., Feigelson H.S. Hormonal carcinogenesis // *Carcinogenesis.* - 2000. -Vol.21. - P.427-433.
25. Hovey R.C., McFadden T.B., Akers R.M. Regulation of mammary gland growth and morphogenesis by the mammary fat pad: a species comparison // *J. Mammary Gland Biol. Neoplasia* - 1999. - Vol. 4. - P. 53-68.
26. Iyengar P., Combs T.P., Shah S.J. et al. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization // *Oncogene.* - 2003. - Vol. 22. - P. 6408-6423.
27. Kaaks R, Berrino F, Key T. et al. Serum sex steroids in premenopausal women and breast cancer risk within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) // *J. Natl. Cancer Inst.* - 2005. - Vol. 97. - P. 755-765.
28. Kershaw E.E., Flier J.S. Adipose tissue as an endocrine organ // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2004. - Vol. 89. - P. 2548-2556.
29. Kroenke C.H., Chen W.Y., Rosner B., Holmes M.D. Weight, weight gain, and survival after breast cancer diagnosis // *J. Clin. Oncol.* - 2005. - Vol. 23. - P. 1370-1378.
30. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study // *Cancer Causes Control.* - 2004. - Vol. 15. - P. 267-275.
31. Levine J.A., Lanningham-Foster L.M., McCrady S.K. et al. Interindividual variation in human posture allocation: possible role in human obesity // *Science.* - 2005. - Vol. 307. - P.584-586.
32. Lew E.A., Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750 000 men and women // *J. Chron. Dis.* - 1979. - Vol. 32. - P. 563-576.
33. Mantzoros C., Petridou E., Dessypris N. et al. Adiponectin and breast cancer risk // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2004. - Vol. 89. - P. 1102-1107.
34. Matsuzawa Y., Shimomura I., Kihara S., Funahashi T. Importance of adipocytokines in insulin resistance and obesity-related diseases // *Horm. Res.* - 2003. - Vol. 60. - Suppl. 3. - P. 56-59.
35. Matsuzawa Y., Funahashi T., Kihara S., Shimomura I. Adiponectin and metabolic syndrome // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Med.* - 2004. - Vol. 24. - P.29-34.
36. Miyoshi Y., Funahashi T., Kihara S. et al. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk // *Clin. Cancer Res.* 2003 - Vol. 9. - P. 5699-5704.
37. Moreland L.W. Drugs that block tumour necrosis factor: experience in patients with rheumatoid arthritis // *Pharmacoeconomics* - 2004. - Vol. 22(Suppl. 2). - P. 39-53.
38. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms: risk of esophageal adenocarcinoma // *JAMA.* - 2003. - Vol. 290. - P.66-72.
39. Paltoo D., Woodson K., Taylor P. et al. Pro12Ala polymorphism in the peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) gene and risk of prostate cancer in a large cancer prevention study // *Cancer Lett.* - 2003. - Vol. 191. - P.67-74.
40. Petridou E., Belecchi M., Dessypris N. et al. Leptin and body mass index in relation to endometrial cancer risk // *Ann. Nutr. Metab.* - 2002. - Vol. 46. - P. 147-151.
41. Phillips S.A., Ciaraldi T.P., Kong A.P. et al. Modulation of circulating and adipose tissue adiponectin levels by antidiabetic therapy // *Diabetes.* - 2003. - Vol. 52. - P.667-674.
42. Reaven G. Pathophysiology of insulin resistance in human disease // *Physiol. Rev.* - 1995. -Vol.75. - P.473-486.
43. Rose D.P., Komminou D., Stephenson G.D. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer // *Obes. Rev.* - 2004. - Vol. 5. - P.153-165.
44. Seckl J.R., Morton N.M., Chapman K.E., Walker B.R. Glucocorticoids and 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase in adipose tissue // *Recent Progr. Horm. Res.* - 2004. - Vol. 59. -P.359-393.
45. Sesti G., Perego L., Cardellini M. et al. Impact of Common Polymorphisms in Candidate Genes for Insulin Resistance and Obesity // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* - 2005. - Vol. 90. - P. 5064-5069.
46. Severson R.K., Grove J.S., Nomura A.M.Y., Stemmermann G.N. Body mass and prostatic cancer: a prospective study // *Brit. Med. J.* - 1988. - Vol. 297. - P.713-715.
47. Tannenbaum A., Silverstone H. Nutrition in relation to cancer // *Adv. Cancer Res.* - 1953. - Vol. 1. - P.451-501.
48. Tessitore L., Vizio B., Pesola D. et al. Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients // *Int. J. Oncol.* - 2004. - Vol. 24. - P. 1529-1535.
49. Tomlinson J.W., Stewart P.M. The functional consequences of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase expression in adipose tissue // *Horm. Metab. Res.* - 2002. - Vol. 34. - P.746-751.
50. Ursin G., Longnecker M.P., Haile R.W., Greenland S. A meta-analysis of body mass index and risk of premenopausal breast cancer // *Epidemiology.* - 1995. - Vol. 6. - P. 137-141.
51. Weinberg R.A. How cancer arises // *Sci. Amer.* - 1996. - Vol.275. - P.32-41.
52. Yazdani-Biuki B., Stelzl H., Brezinschek H.P. et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab // *Eur. J. Clin. Invest.* - 2004. - Vol. 34. -P. 641-2.
53. Zhu Z., Jiang W., McGinley J.N., Thompson H.J. 2-deoxyglucose as an energy restriction mimetic agent: effects on mammary carcinogenesis and on mammary tumor cell growth in vitro // *Cancer Res.* - 2005. - Vol. 65. - P.7023-7030.
54. Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the Doomsday scenario be averted? // *J. Intern. Med.* - 2000. - Vol. 247. - P.301-310.