

Влияние избыточной массы тела и ожирения на факторы риска развития рака молочной железы у женщин в постменопаузе

Трошина Е.А.*, Румянцев П.О., Алташина М.В., Плохая А.А.

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздравсоцразвития России, Москва
(директор – академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Резюме. Рак молочной железы является ведущей причиной смертности женского населения России. В постменопаузе РМЖ ассоциирован с ожирением. В статье представлены данные о значительном влиянии жировой ткани на факторы риска развития РМЖ у женщин в постменопаузе. *Ключевые слова:* рак молочной железы, ожирение, адипокины (лептин, адипонектин, интерлейкин-6, фактор некроза опухолей- α , фактор роста гепатоцитов), гиперэстрогемия, гиперинсулинемия.

An impact of overweight and obesity on the risk factors for breast cancer in postmenopausal women
Troshina E.A.*, Rumyantsev P.O., Altashina M.V., Plokhaya A.A.

Resume. Breast cancer is the leading cause of death in the female population of Russia. Postmenopausal breast cancer is associated with obesity. The article presents data on the significant effect of fat tissue on the risk factors for breast cancer in postmenopausal women. *Keywords:* breast cancer, obesity, adipokines (leptin, adiponectin, interleukin-6, tumor necrosis factor- α , hepatocyte growth factor), hyperestrogenemia, hyperinsulinemia.

*Автор для переписки/Correspondence author – troshina@inbox.ru

Рак молочной железы (РМЖ) – самое распространенное онкологическое заболевание в мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2009–2010 гг. РМЖ составлял 20,1% в структуре онкологических заболеваний с ежегодным приростом 1–2%. Несмотря на значительный прогресс в лечении, летальность составляет 9,5%; РМЖ является основной причиной смерти женщин после 40 лет. Более чем в 60% случаев опухоли являются гормонально-зависимыми [29].

Известно, что риск РМЖ у женщин в постменопаузе при избыточной массе тела и ожирении возрастает. По данным некоторых авторов, более 20% РМЖ у женщин в постменопаузе ассоциировано с ожирением. Кроме того, наличие ожирения ухудшает прогноз заболевания [10]. В ряде исследований [16, 9] была продемонстрирована более высокая частота наличия лимфатических и отдаленных метастазов на момент постановки диагноза у женщин с ожирением. Кроме того, ожирение ассоциировано с большим размером опухоли, что, предположительно, является результатом ускоренных темпов пролиферации. При сравнении опухолей равного размера, удаленных у женщин с ожирением и женщин с нормальным индексом массы тела (ИМТ), выявлено, что в первом случае экспрессия антигена Ki-67 (маркер пролиферации клеток) и количество митозов в опухоли достоверно выше [14].

По данным ВОЗ, в 2010 г. частота ожирения в мире составляла от 4% (Зап. Африка) до 40% (Полинезия); ожирением страдают около 1,5 млрд людей в мире. К 2015 г., по данным ВОЗ, количество людей с избыточной массой тела достигнет 2,3 млрд.

Учитывая столь широкую распространенность ожирения и РМЖ, неудивительно, что в последнее время значительно возрос интерес к механизмам, посредством которых избыток жировой ткани способствует развитию РМЖ.

В настоящее время существует несколько гипотез, объясняющих причину возрастания частоты РМЖ при ожирении. В качестве основного фактора, способствующего канцерогенезу, долгое время рассматривалась характерная для полных женщин гиперэстрогемия. Вторым по важности в настоящее время считается гиперинсулинемия и, как следствие, повышение концентрации инсулиноподобного ростового фактора I (ИРФ-I), которые являются факторами роста для железистого эпителия молочной железы (МЖ) и стимулируют пролиферацию и неопластическую трансформацию клеток. В основе третьей гипотезы лежит представление о том, что адипоциты и их аутокринные, паракринные и эндокринные взаимодействия играют основную роль в развитии РМЖ (рис. 1).

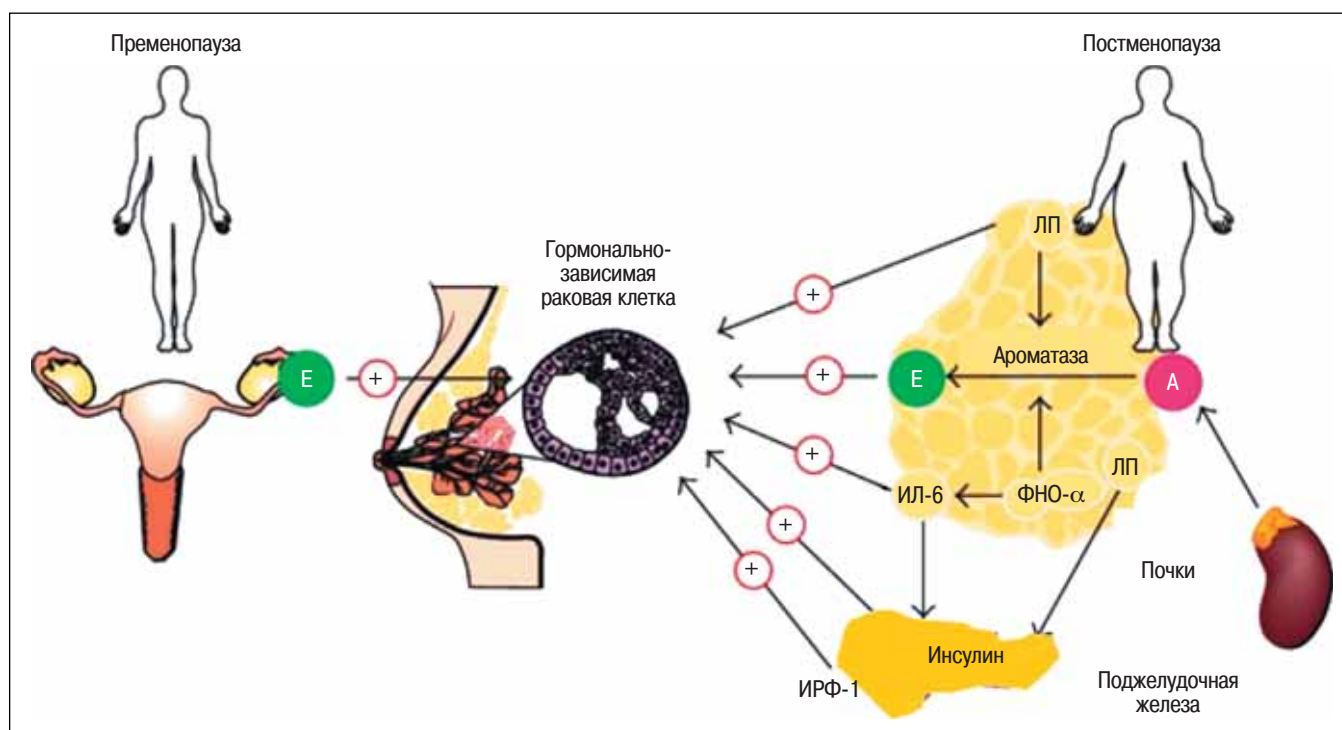


Рис. 1. Различные механизмы эстроген+РМЖ у женщин в пре- и постменопаузе. У женщин в пременопаузе основным источником эстрогенов являются яичники. В постменопаузе главным источником эстрогенов становится жировая ткань за счет наличия в ней фермента ароматазы.

При ожирении возрастает конверсия андрогенов (андростендиона и тестостерона) в эстрогены (эстрон и эстрадиол), осуществляемая ароматазой. Кроме того, ожирение ассоциировано с увеличением концентрации циркулирующих инсулина и ИРФ-1, которые являются факторами роста для клеток железистого эпителия МЖ и способствуют неопластической трансформации.

Наконец, адипоциты вырабатывают адипокины (лептин, адипонектин, факторы воспаления), которые влияют на активность ароматазы и эстроген-зависимую клеточную пролиферацию.

ИЛ – интерлейкин, ФНО-α – фактор некроза опухоли-α, ЛП – лептин, Е – эстрадиол, А – ароматаза (по Antonio Macciò and Clelia Madeddu) [29].

Ожирение, гиперэстрогемия и риск РМЖ

Показано, что эстрогены, особенно 17β -эстрадиол, играют важную роль в развитии гормонозависимого РМЖ. С наступлением менопаузы главным источником эстрогенов становится жировая ткань, в которой присутствует фермент ароматаза [6], конвертирующий андрогены (андростендион и тестостерон) в эстрогены (эстрон и эстрадиол). Таким образом, с увеличением количества жировой ткани концентрация циркулирующих эстрогенов закономерно возрастает. Кроме того, при ожирении уменьшается продукция в печени глобулина, связывающего половые стероиды, что способствует повышению уровня активных свободных фракций эстрона и эстрадиола [12].

Обнаружено, что концентрация 17β -эстрадиола в тканях опухоли РМЖ у женщин в постменопаузе в 10 раз превышает таковую в плазме. В связи с чем было сделано предположение, что в развитии РМЖ важную роль могут играть эстрогены, вырабатываемые локально в ткани МЖ [33]. Известно, что жировая ткань – одна из основных составляющих МЖ. Помимо адипоцитов, в ней присутствуют фибробласты на разных стадиях дифференцировки и макрофаги. Показано, что эти клетки способны влиять на продукцию эстрогенов [7]. Так, в фибробластах, образующих капсулу вокруг опухоли, в некоторых случаях отмечается повышенная активность ароматазы. Кроме того, гормоны, синтезирующиеся в фибробластах, паракринно взаимодействуют с эстрогеновыми рецепторами (ЭР), расположенными в непосредственной

близости от раковых клеток. Таким образом, гистологическое строение МЖ способствует эстроген-зависимому росту раковых клеток.

Предполагают, что в ряде случаев раковые клетки способны самостоятельно вырабатывать эстрогены, аутокринным путем стимулируя рост эстроген + опухоли [50]. Обнаружено, что в адипоцитах, расположенных вблизи раковых клеток, вместо промотора гена ароматазы *I.4*, характерного для жировой ткани, происходит «включение» гораздо более активного промотора *P11*, специфичного для ткани яичников, что отражается в усилении синтеза фермента и выработки эстрогенов внутри опухоли. Одним из факторов, приводящим к активации *P11*, возможно, является простагландин *E2*, вырабатываемый раковыми клетками и макрофагами внутри опухоли [33].

Ожирение, гиперинсулинемия и РМЖ

Увеличение ИМТ у женщин в постменопаузе ассоциировано не только с гиперэстрогемией, но и с инсулинорезистентностью, компенсаторной гиперинсулинемией и метаболическим синдромом, что, в свою очередь, приводит к повышению риска развития РМЖ [49]. Предположительно, проканцерогенный эффект хронической гиперинсулинемии реализуется несколькими путями.

Известно, что рост и пролиферация клеток зависят от множества факторов, включая факторы роста, питательные вещества и наличие АТФ. Сигнальный путь инсулин/ИРФ активируется при наличии нутри-

ентов, в то время как активация циклической аденозин-монофосфат-зависимой протеинкиназы (АМФК) происходит, когда клетка испытывает нехватку энергии [46]. Инсулин стимулирует синтез гликогена, белков и жиров; АМФК ингибирует анаболические процессы. Свои стимулирующие эффекты на процессы внутриклеточного синтеза инсулин оказывает посредством активации сигнального пути mTOR (mammalian target of rapamycin) фосфорилирования белка TSC2 (tuberous sclerosis complex 2 protein), также известного, как туберин, в то время как активация АМФК приводит к фосфорилированию иных участков TSC2 и ингибирует mTOR [25, 24]. TSC2 контролирует процессы роста и пролиферации клеток. Нарушение функционирования сигнального пути mTOR приводит к ускорению роста и деления клеток. Раковые клетки человека часто характеризуются нарушением регуляции сигнальных путей, контролирующих активность mTOR. Так, активирующая мутация PIK3CA или утрата опухолевого супрессора PTEN, характерные для клеток РМЖ, могут привести к неконтролируемой активации mTOR [36, 5], что сопровождается увеличением выработки ростовых факторов, ингибиторов апоптоза, активаторов клеточного цикла и факторов ангиогенеза, стимулирующих рост и инвазию опухолей [37].

Не менее важным является обусловленное гиперинсулинемией повышение концентрации ИРФ-I и -II, как за счет стимуляции выработки их в печени, так и в результате снижения уровня протеинов, связывающих ИРФ-I, что приводит к увеличению его свободной фракции [1]. Гиперэкспрессия рецептора ИРФ-I отмечается приблизительно в 50% РМЖ [44]. ИРФ путем эндокринного, паракринного и аутокринного взаимодействия участвует в регуляции процессов роста и пролиферации клеток. Связывание ИРФ с рецептором приводит к активации тирозин-киназы и фосфорилированию субстратов, что, в свою очередь, сопровождается запуском митоз-активирующего сигнального пути. ИРФ также является синергистами других факторов роста, таких как эстрогены [40]. Данные недавних исследований показали, что инсулин и ИРФ могут активировать эстрогеновые рецепторы клеток РМЖ даже в отсутствие самих эстрогенов [53]. Учитывая, что у женщин в постменопаузе с ожирением концентрации эстрогенов, инсулина и ИРФ-I выше, чем у женщин с нормальным ИМТ, подобное перекрестное взаимодействие между ИРФ и эстрогенами способствует дополнительному увеличению риска развития РМЖ [28].

Адиipoциты и РМЖ

Жировая ткань — эндокринный орган, секретирующий биологически активные вещества, которые обобщенно называют адипоцитокинами (адипокинами) [7]. Адипокины оказывают как системное влияние на организм — участвуют в терморегуляции и пищевом поведении; в развитии атеросклероза; стимулируют ангиогенез и иммунные процессы; играют важную роль в метаболизме глюкозы, жирных кислот, инсулина — так и оказывают локальное воздействие в тканях [39].

В отличие от других эндокринных органов, жировая ткань распределена по всему организму; адипоциты тесно контактируют с различными клетками и тканями; от расположения и размера жировых клеток зависит характер секретируемых адипокинов. Так, наибольшее количество адипокинов вырабатывает абдоминальная жировая ткань; андройдный тип ожирения является одним из факторов развития и диагностическим критерием метаболического синдрома [20].

Особый интерес представляет МЖ, в которой жировая ткань является важной составляющей частью органа. Показано, что большинство первичных РМЖ происходят из клеток протокового и внутрипротокового эпителия, тесно взаимодействующих с адипоцитами [33]. Свое влияние на процессы канцерогенеза адипоциты оказывают двумя путями. Некоторые проводимые *in vitro* и *in vivo* исследования продемонстрировали способность адипоцитов оказывать прямое влияние на рост опухолей [27, 31]. Эти адипоциты были названы «адипоцитами, ассоциированными с раком» (ААР). Не менее важную роль играют адипокины. Наибольший интерес в развитии РМЖ представляют лептин, фактор некроза опухолей- α (ФНО- α), интерлейкин-6 (ИЛ-6) и фактор роста гепатоцитов (ФРГ), плазменные концентрации которых увеличиваются при ожирении [49]. Исключение составляет адипонектин, содержание которого с возрастом ИМТ уменьшается.

Адипоциты, ассоциированные с раком

МЖ на протяжении жизни женщины постоянно претерпевает структурные и функциональные изменения. Важную роль в этапах развития МЖ играют взаимодействия между железистым эпителием и соединительной

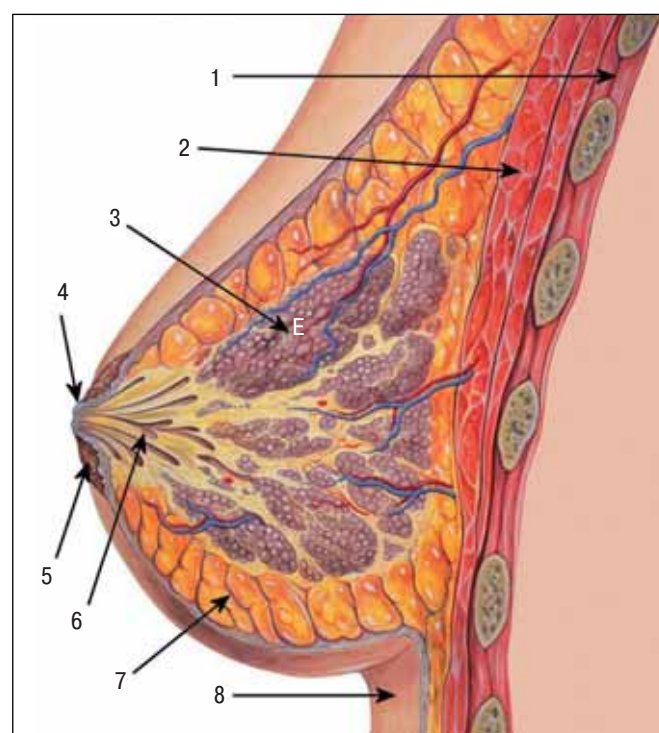


Рис. 2. Схема строения молочной железы женщины.

1 — грудная стенка; 2 — грудные мышцы; 3 — дольки; 4 — сосок; 5 — ареола; 6 — проток; 7 — жировая ткань; 8 — кожа.

Основными структурными компонентами являются железистая и жировая ткань (Wikipedia).

тканью. Окончательного развития железа достигает после первой беременности и лактации; в этот период основную часть органа составляют два типа клеток: железистый эпителий и адипоциты (рис. 2).

Железистый эпителий образует 15–20 долей, каждая доля делится на дольки, которые отделены одна от другой соединительной тканью. Дольки состоят из альвеол. Железистое тело железы заключено в соединительную ткань, которую называют «жировой подушкой», поскольку основную ее часть формирует жировая ткань. Жировая ткань образует жировые дольки, включающие 100–1000 зрелых адипоцитов, фибробласты, кровеносные и лимфатические сосуды, нервные волокна. В норме адипоциты отделены от железистого эпителия базальной мембраной, которая препятствует взаимодействию двух типов клеток. Однако во время постлактационной инволюции на фоне структурной перестройки МЖ возможно нарушение целостности базальной мембраны, в результате чего 2 типа клеток вступают в непосредственный контакт друг с другом [45]. Подобные изменения, возможно, происходят и в постменопаузе.

До недавнего времени считалось, что адипоциты не участвуют в развитии РМЖ. Это было обусловлено тем фактом, что при инвазии опухоли в здоровые ткани происходит быстрое исчезновение адипоцитов. При гистологическом исследовании образцов, полученных во время биопсии опухолей МЖ, отмечается отсутствие адипоцитов в ткани опухоли или же их количество незначительно. Однако, учитывая строение МЖ, вероятно, что начальная инвазия раковых клеток происходит в непосредственной близости от преадипоцитов и/или адипоцитов, позволяя этим двум типам клеток взаимодействовать друг с другом. При гистологическом исследовании препаратов опухолей МЖ было обнаружено, что в месте фронта инвазии раковых клеток в здоровые ткани наблюдается значительное количество адипоцитов [45]. В центре же опухоли преобладают фибробласты/фибробластоподобные клетки, в то время как адипоциты отсутствуют. Результаты

некоторых исследований *in vitro* и *in vivo* позволяют предположить, что адипоциты могут напрямую стимулировать рост опухолей МЖ [27]. Так, инвазивные раковые клетки окружены адипоцитами, которые имеют особый фенотип и специфические биологические черты [15]. Эти адипоциты были названы «адипоцитами, ассоциированными с раком» (ААР) (рис. 3). ААР изменяют характеристики и фенотип раковых клеток, делая их более агрессивными.

ААР, находящиеся в непосредственной близости с раковыми клетками, меньшего размера по сравнению с адипоцитами, расположенными в отдалении. Это одно из самых очевидных морфологических изменений с участием адипоцитов, которые сопровождают инвазию раковых клеток. Причиной подобного метаморфоза может быть следующее. Известно, что эпителиальные клетки индуцируют липолиз в адипоцитах на протяжении периода лактации, возможно, за счет активации эпителиальной липопротеидлипазы. Поскольку количество жировых включений в ААР уменьшается, предполагают, что подобное взаимодействие происходит между раковыми клетками и ААР. В связи с необходимостью поддерживать высокие темпы пролиферации, синтез белка и ДНК в раковых клетках ускорен и происходит с большими энергозатратами. Кроме того, популяция быстро пролиферирующих клеток нуждается в большом количестве липидов для синтеза компонентов клеточной стенки. Считается, что основной источник энергии для раковых клеток – гликолиз. Однако, возможно, не менее важным источником энергии является β -окисление жирных кислот [45].

В ходе недавних исследований была проведена оценка зависимости между количеством жировой ткани в месте инвазии опухоли в здоровые ткани и прогнозом заболевания. В ходе своего исследования Elliott и сопр. [17] проводили пересадку клеток карциномы МЖ под кожу мышам. Было показано, что рост раковых клеток значительно ускоряется при наличии в месте подсадки большого количества адипоцитов.

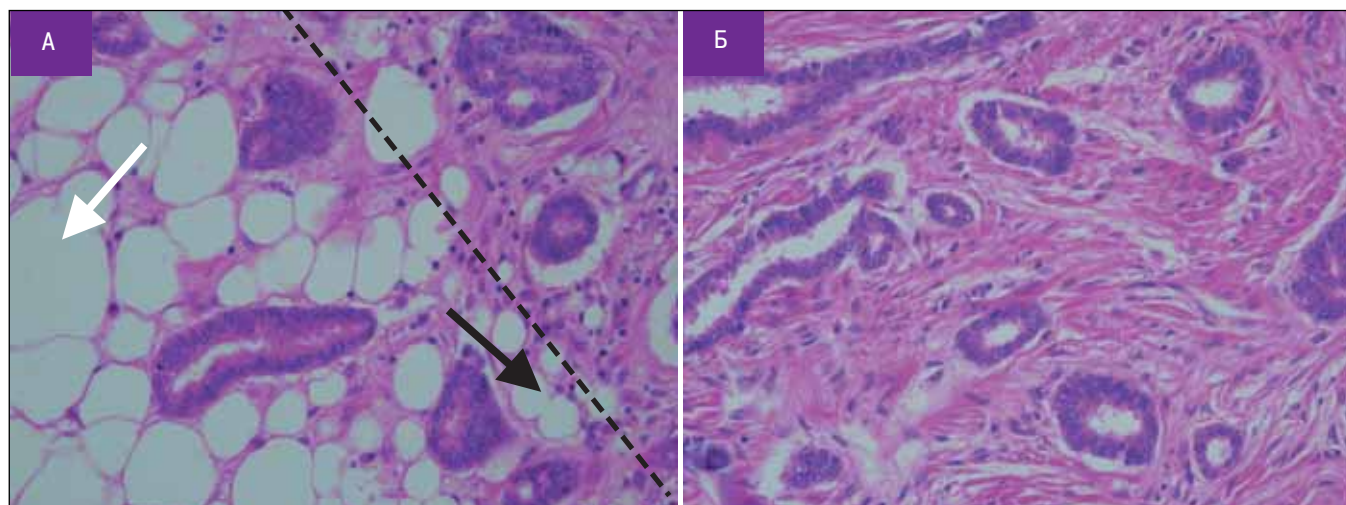


Рис. 3. Гистологический препарат фронта инвазии (А) и центра карциномы (Б) МЖ человека. Окраска гематоксилин-эозином.

(А) Фронт инвазии первичной опухоли (пунктирная линия). Строение соединительных тканей нарушено в результате инвазии раковых клеток.

Важно то, что ААР (жиры белого цвета), которые находятся перед раковыми клетками, меньшего размера (помечены черной стрелкой) по сравнению с нормальными адипоцитами (помечены белой стрелкой), расположенными в отдалении. (Б) В центре той же опухоли преобладают фибробласты/фибробластоподобные клетки, в то время как адипоциты отсутствуют. По Andarawewa et al., 2005; Dirat et al., 2011 [45].

Это наблюдение справедливо не только для РМЖ, но и для рака простаты, поджелудочной железы, почки и поперечной ободочной кишки.

Кроме того, было выявлено, что адипоциты могут не только стимулировать рост раковых клеток, но и повышают их способность к метастазированию. Так, в 2011 г. Dirat и сотр. [15] провели исследование на мышах, в ходе которого животные были поделены на две группы: 1-й группе внутривенно вводились клетки РМЖ, которые предварительно культивировали в среде с адипоцитами. Второй группе животных вводили раковые клетки, выращенные в среде без адипоцитов. Количество метастазов в легкие в 1-й группе было выше, чем во 2-й.

Известно, что в исследованиях *in vivo* на результат может повлиять множество локальных и системных факторов. Эксперименты, проводимые *in vitro*, позволяют изучить участие адипоцитов в развитии РМЖ в условиях, лишенных какого-либо постороннего воздействия. Взаимодействие адипоцитов и раковых клеток различных линий было изучено в нескольких лабораториях.

Dirat и сотр. в 2011 г. [15] провели исследование, в ходе которого одни адипоциты культивировались совместно с клетками РМЖ, при этом два типа клеток не вступали в непосредственный контакт друг с другом, а взаимодействовали через различные вырабатываемые вещества; другие адипоциты выращивались в среде без раковых клеток. При сравнении двух групп адипоцитов было выявлено, что адипоциты первой группы приобретали черты, характерные для фибробластов: становились более вытянутыми по форме и количество жировых включений в них уменьшалось. Подобные метаморфозы можно наблюдать и с ААР во фронте инвазии опухоли. Морфологические черты раковых клеток при этом не изменялись, однако, по мере культивации с адипоцитами фенотип раковых клеток становился более агрессивным: отмечалось повышение инвазивных и миграционных свойств. Адипоциты второй группы по мере роста никаких новых свойств не приобретали. Подобная экспериментальная модель наиболее приближена к условиям, которые создаются во фронте инвазии опухоли. Схожие результаты получены и при использовании других клеточных линий. Так, была продемонстрирована способность адипоцитов стимулировать пролиферацию клеток рака предстательной железы и поперечной ободочной кишки [45].

Адипокины и РМЖ

Лептин

Лептин, продукт активации гена *ob*, играет важную роль в регуляции массы тела и энергетического баланса, вызывая чувство насыщения при потреблении необходимого количества нутриентов [2]. У мышей-носителей мутации гена лептина развивается гиперфагия, морбидное ожирение, бесплодие, гипотермия и сахарный диабет [22]. Плазменная концентрация лептина напрямую зависит от количества жировой ткани в организме. При ожирении концентрация лептина значимо увеличивается, у женщин больше, чем у мужчин; снижение массы тела сопровождается быстрым

падением уровня циркулирующего лептина. Помимо адипоцитов, способность синтезировать лептин обнаружена у преадипоцитов, особенно в присутствии ФНО- α и ИЛ-1 β , которые вырабатывают макрофаги жировой ткани [43].

Показано, что рецептор лептина экспрессируется как в нормальных эпителиальных клетках МЖ, так и в опухолевых [21]. Однако гиперэкспрессия рецептора лептина наблюдается только в раковых клетках. Это является плохим прогностическим признаком, ассоциированным с наличием отдаленных метастазов и низкой выживаемостью [26].

Влияние на канцерогенез лептин оказывает несколькими путями. Лептин стимулирует ангиогенез, как самостоятельно, так и совместно с эндотелиальным сосудистым фактором роста и фактором роста фибробластов [8]. Кроме того, этот адипокин стимулирует пролиферацию нормальных и раковых клеток, блокирует апоптоз, что является необходимым условием для роста опухоли [3]. Во многом эффекты лептина зависят от типа опухолей; так, стимуляция пролиферации клеток наиболее выражена при РМЖ, предстательной железы, яичника и легкого; антиапоптотическое действие — при раке поперечной ободочной кишки и раке предстательной железы; усиление путей активации (таких как ERK, STAT, PKC- α) — при РМЖ, предстательной железы, яичника, поджелудочной железы и легкого [3]. Недавние исследования выявили, что лептин не только стимулирует пролиферацию раковых клеток, но и участвует в регуляции экспрессии ароматазы, синтеза эстрогенов и активации ЭР [54].

Не выявлено достоверного различия между концентрацией лептина в плазме у женщин в пременопаузе с РМЖ и у здоровых женщин [32]. Предполагается, что лептин оказывает свое стимулирующее действие на процесс канцерогенеза только после наступления менопаузы, при ожирении и в условиях гиперэстрогемии. Geisler J. и сотр. в своем исследовании [18] продемонстрировали прямую зависимость концентрации лептина в плазме от степени интенсивности процессов ароматизации в организме у женщин с РМЖ в постменопаузе.

Поскольку лептин вырабатывается не только адипоцитами, но и раковыми клетками, локальная концентрация адипокина в опухоли играет важную роль в прогрессировании рака. Блокирование внутриопухолевого синтеза лептина может быть полезной мишенью в лечении и профилактике рака.

Интерлейкин-6

ИЛ-6 вырабатывается многими тканями организма, включая жировую ткань, поэтому его также относят к адипокинам. Жировая ткань вырабатывает около 35% циркулирующего ИЛ-6. Исследования показали, что ИЛ-6 оказывает как местное, так и системное действие, особенно выраженное при ожирении. Одним из эффектов является повышение уровня С-реактивного белка (С-РБ), маркера воспаления, концентрация которого повышена при ожирении, в связи с чем ожирение можно рассматривать как за-

болевание, характеризующееся провоспалительным статусом. Кроме того, в гипоталамусе обнаружены рецепторы к ИЛ-6, что позволяет предположить наличие у него центрального действия [47].

Проканцерогенное действие ИЛ-6 оказывает несколькими путями. Так, связывание ИЛ-6 с рецептором приводит к фосфорилированию белка STAT3, который связывается с генами-мишенями, запуская трансляцию. При колоректальном раке макрофаги, инфильтрирующие опухоль, вырабатывают ИЛ-6, повышая его концентрацию в опухоли; раковые клетки также обладают способностью секретировать ИЛ-6. Кроме того, ИЛ-6 стимулирует миграцию клеток путем запуска сигнального пути митоген-активирующей протеинкиназы; выступает в роли антиапоптотического фактора, ускоряет трансформацию остеокластов, тормозит дифференцировку дендритных клеток. Все это способствует метастазированию опухоли [19]. Кроме того, исследования *in vivo* и *in vitro* продемонстрировали способность ИЛ-6 стимулировать экспрессию ароматазы в жировой ткани и клетках РМЖ, повышая синтез эстрогенов и ускоряя рост опухоли [38]. Высокие концентрации ИЛ-6 на поздних стадиях РМЖ ассоциированы с плохим прогнозом заболевания [4].

Фактор некроза опухоли-α

ФНО-α — провоспалительный адипокин, вырабатываемый адипоцитами. ФНО-α аутокринным и паракринным путем участвует в регуляции апоптоза клеток, выработке других адипокинов в жировой ткани, таких как ИЛ-6. В исследованиях была продемонстрирована прямая зависимость между концентрацией ФНО-α, количеством жировой ткани и инсулинорезистентностью [13]. Кроме того, ФНО-α стимулирует экспрессию ароматазы, повышая синтез эстрогенов в жировой ткани [51]. Все это обуславливает проканцерогенное действие ФНО-α.

Фактор роста гепатоцитов

Основным местом синтеза ФРГ являются адипоциты и фибробласты жировой ткани; увеличение массы тела приводит к возрастанию концентрации ФРГ в плазме. Показано, что ФРГ стимулирует ангиогенез и пролиферацию клеток, повышает их способность к метастазированию. Высокое содержание ФРГ отмечается при опухолях МЖ с низкой степенью клеточной дифференцировки и отсутствием рецепторов к эстрогенам; поздней стадией заболевания [42].

Адипонектин

Адипонектин — полипептид, секретируемый адипоцитами, является единственным протективным адипоцитокином, концентрация которого снижается при увеличении массы жировой ткани. Содержание адипонектина в значительной степени зависит от количества висцерального жира и окружности талии (ОТ). Увеличение ОТ даже при нормальном ИМТ сопровождается уменьшением плазменной концентрации адипонектина.

Результаты исследований демонстрируют значимую обратную зависимость между концентрацией адипонек-

тина в плазме, РМЖ и плохим прогнозом заболевания, независимо от гормоночувствительности опухоли [41]. Предполагают, что адипонектин препятствует развитию рака несколькими путями. Взаимодействие адипонектина с его рецептором приводит к активации АМФК, также адипонектин способен связываться с рецептором, активирующим пролиферацию пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptors PPAR-γ), все вместе это сопровождается ускорением окисления жирных кислот и утилизации глюкозы клетками [52]. Кроме того, это запускает транскрипцию ряда генов, участвующих в регуляции пролиферации клеток РМЖ. Одним из таких генов является BRCA1, ответственный за репарацию ДНК. Свои эффекты адипонектин оказывает преимущественно эндокринным путем, однако способен и к паракринному взаимодействию. Так, адипонектин ингибирует лептин-индуцированную выработку ФНО-α макрофагами [35].

Взаимодействия между эстрогенами и адипокинами

Около 30% опухолей МЖ не имеют ЭР, и, таким образом, нечувствительны к терапии антиэстрогенами. В 40% случаях на раковых клетках обнаруживают ЭР, но по каким-то причинам применение антиэстрогенов оказывается неэффективным. В связи с этим необходимо тщательное изучение механизмов, посредством которых эстрогены реализуют свое проканцерогенное действие.

Было обнаружено, что лептин и система эстроген/ЭР функционируют в тесной взаимосвязи друг с другом. Catalano и сотр. [11] обнаружили способность лептина активировать транскрипцию ЭР в клетках РМЖ независимо от присутствия эстрогенов. Предполагают, что лептин запускает синтез белка pS2, который стимулирует ядерные ЭР. Очевидно, что в подобной ситуации терапия ингибиторами ароматазы будет неэффективна. Эстрогены, в свою очередь, повышают экспрессию мРНК, вследствие чего возрастает синтез лептина жировой тканью [30].

У женщин с ожирением можно было бы ожидать эффективного применения ингибиторов ароматазы за счет их способности подавлять синтез эстрогенов, однако эффективность препаратов частично нейтрализуется высоким уровнем лептина, который способен стимулировать опухолевую пролиферацию независимо от эстрогенов. В свете этих соображений антиэстрогены и ингибиторы ароматазы могут иметь различную эффективность для женщин в постменопаузе с РМЖ в зависимости от ИМТ и уровня лептина. Недавно опубликованные результаты исследования АТАС, целью которого была оценка эффективности применения тамоксифена (антиэстроген) и анастрозола (ингибитор ароматазы) в зависимости от ИМТ [48], показали, что среди пациенток с ЭР+РМЖ и высоким ИМТ (>35 кг/м²) частота рецидивов была значительно выше, чем у женщин с низким ИМТ (<23 кг/м²); также чаще отмечалось возникновение отдаленных метастазов. Процент рецидивов в группе пациенток, получавших анастрозол, был ниже, чем у пациенток, получавших тамоксифен. Терапия анастрозолом была тем эффек-

тивнее, чем ниже ИМТ. По мнению авторов исследования, одним из возможных объяснений полученных результатов может быть то, что у женщин с избыточной массой тела или ожирением стандартной дозы анастрозола (1 мг/день) оказалось недостаточно для полного подавления ароматазы.

ИЛ-6 и ФНО- α также повышают активность ароматазы [13]. При ожирении количество инфилтрирующих жировую ткань макрофагов возрастает, что приводит к увеличению количества ИЛ-6 и ФНО- α . Вследствие этого конверсия андрогенов в эстрогены повышается, что может приводить к возрастанию риска развития РМЖ у женщин в постменопаузе с ожирением.

Оксидативный стресс

Ожирение ассоциировано с провоспалительным статусом и оксидативным стрессом, последний характеризуется высоким уровнем активных форм кислорода (АФК). Если АФК не нейтрализуются антиоксидантными системами клетки, они могут вызывать повреждение липидов, белков и нуклеиновых кислот. Повреждение ДНК, в свою очередь, ускоряет рост и метастазирование опухоли путем запуска сигнального пути P13 K/Akt [23].

Таким образом, применение антиоксидантов, таких как N-ацетил-цистеин, метформин, кверцетин или ин-

гибиторов NO, может оказаться эффективным в лечении многих видов рака [34].

Заключение

Несмотря на значительный прогресс в лечении, онкологические заболевания занимают второе место в структуре смертности населения, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы. Ключевым моментом, определяющим прогноз, является ранняя диагностика. К сожалению, значительная часть пациентов обращается за медицинской помощью, когда заболевание переходит на поздние стадии развития, поскольку на начальных этапах симптомы, как правило, отсутствуют. Важно помнить, что при определенных условиях риск развития онкологического заболевания возрастает. Известно, что ожирение у женщин в постменопаузе не только является фактором риска развития РМЖ, но и ухудшает прогноз заболевания, в связи с этим регулярный осмотр МЖ и прохождения маммографии для данной группы пациенток особенно актуальны. Считается, что оценка состояния МЖ — прерогатива маммологов и акушеров-гинекологов. Учитывая пугающие масштабы распространения ожирения и РМЖ, врачам всех специальностей важно иметь онкологическую настороженность и тщательно следить за выполнением профилактических мероприятий.

Литература

1. И.И. Дедов, С.А. Бутрова, М.А. Берковская. Потенциальные возможности метформина в профилактике и лечении онкологических заболеваний у больных сахарным диабетом 2 типа // Ожирение и метаболизм. — 2011. — №1. — P. 40–49.
2. Aloulou N, Bastuji-Garin S, Le Gouvello S, et al. Involvement of the leptin receptor in the immune response in intestinal cancer // Cancer Research. — 2008. — № 68(22). — P. 9413–22.
3. Artwohl M, Roden M, Holzenbein T, Freudenthaler A, Waldhausl W, Baumgartner-Parzer SM. Modulation by leptin of proliferation and apoptosis in vascular endothelial cells // International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders. — 2002. — № 26(4). — P. 577–80.
4. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, Rastkha M, Duc A, Blay JL. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients // British Journal of Cancer. — 2003. — № 88. — P. 1721–1726.
5. Bjornsti MA, Houghton PJ. The TOR pathway: a target for cancer therapy // Nature Reviews Cancer. — 2004. — № 4. — P. 335–48.
6. Bulun SE, Lin Z, Imir G, Amin S, Demura M, Yilmaz B, Martin R, Utsunomiya H, Thung S, Gurates B, Tamura M, Langoi D, Deb S. Regulation of aromatase expression in estrogen-positive breast and uterine disease: from bench to treatment // Pharmacology Reviews. — 2005. — № 57. — P. 359–353.
7. Bulun SE, Price TM, Aitken J, Mahendroo MS, Simpson ER. A link between breast cancer and local estrogen biosynthesis suggested by quantification of breast adipose tissue aromatase cytochrome P450 transcripts using competitive polymerase chain reaction after reverse transcription // J Clinical Endocrinology Metabolism. — 1993. — № 77. — P. 1622–1628.
8. Cao R, Brakenhielm E, Wahlestedt C, Thyberg J, Cao Y. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS). — 2001. — № 98(11). — P. 6390–5.
9. Carmichael AR. Obesity and prognosis of breast cancer // Obesity Reviews. — 2006. — №7(4). — P. 333–340.
10. Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer // An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — 2006. — №113. — P. — 1160–1166.
11. Catalano S, Mauro L, Marsico S, Giordano C, Rizza P, Rago V, Montanaro D, Maggiolini M, Panno ML, Ando S. Leptin induces, via ERK1\ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells // The Journal of Biological Chemistry. — 2004. — № 279. — P. 19908–19915.
12. Cleary M.P., Grossmann M.E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection // Endocrinology. — 2009. — №150. — P. 2537–2542.
13. Coppack SW. Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue // Proceedings of the Nutrition Society. — 2001. — № 60. — P. 349–356.
14. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among women with invasive ductal breast carcinoma // Cancer 2001. — № 92. — P. 720–729.
15. Dirat B, Bochet L, Dabek M, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion // Cancer Research. — 2011. — № 71(7). — P. 2455–2465.
16. Dirat B, Bochet L, Escourrou G, Valet P, Muller C. Unraveling the obesity and breast cancer links: a role for cancer-associated adipocytes? // Endocrine Development. — 2010. — №19. — P. 45–52.
17. Elliot BE, Tam SP, Dexter D, Chen ZQ. Capacity of adipose tissue to promote growth and metastasis of a murine mammary carcinoma: effect of estrogen and progesterone // International Journal of Cancer. — 1992. — № 51. — P. — 416–424.
18. Geisler J, Haynes B, Ekse D, Dowsett M, Lønning PE. Total body aromatization in postmenopausal breast cancer patients is strongly correlated to plasma leptin levels // The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology. — 2007. — № 104. — P. 27–34.
19. Grano M, Mori G, Minielli V, Cantatore FP, Colucci S, Zallone AZ. Breast cancer cell line MDA-231 stimulates osteoclastogenesis and bone resorption in human osteoclasts // Biochemical and Biophysical Research Communications 2000. — № 270. — P. 1097–1100.
20. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition // Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. — 2004. — № 24(2). — P. 13–8.
21. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin — a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal breast mammary gland development // Journal of the National Cancer Institute. — 2002. — № 94. — P. 1704–1711.
22. Huang L, Li C. Leptin: a multifunctional hormone // Cell Research. — 2000. — № 10(2). — P. 81–92.
23. Hursting SD, Berger NA. Energy balance, host-related factors, and cancer progression // Journal of Clinical Oncology. — 2010. — № 28(26). — P. 4058–4065.

24. Inoki K, Li Y, Zhu T, Wu J, Guan KL. TSC2 is phosphorylated and inhibited by Akt and suppresses mTOR signaling // *Nature Cell Biology*. – 2002. – № 4. – P. 648–57.
25. Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival // *Cell*. – 2003. – № 115. – P. 577–90.
26. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer // *Clinical Cancer Research*. – 2004. – № 10. – P. 4325–4331.
27. Iyengar P, Combs TP, Shan SJ, Gouon-Evans V, Pollard JW, Albanese C, Flanagan L, Tenniswood MP, Guha C, Lisanti MP, Pestell RG, Scherer PE. Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of antiapoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization // *Oncogene*. – 2003. – № 22. – P. 6408–6423.
28. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2006. – № 13. – P. 179–292.
29. Macciò A, Madeddu C. Obesity, Inflammation, and Postmenopausal Breast Cancer: Therapeutic Implications // *ScientificWorldJournal*. – 2011. – № 11. – P. 2020–36.
30. Machinal-Quelin F, Dieudonne MN, Pecquery R, Leneveu MC, Giudicelli Y. Direct in vitro effects of androgens and estrogens on ob gene expression and leptin secretion in human adipose tissue // *Endocrine*. – 2002. – № 18. – P. 179–184.
31. Manabe Y, Toda S, Miyazaki K, Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in gen collagen matrix culture through cancer-stromal cell interactions // *The Journal of Pathology*. – 2003. – № 201. – P. 221–228.
32. Mantzoros CS, Bolhke K, Moschos S, Cramer DW. Leptin in relation to carcinoma in situ of the breast cancer: a study of premenopausal cases and controls // *International Journal of Cancer*. – 1999. – № 80. – P. 523–526.
33. Martinez J, Cifuentes M. Adipose Tissue and Desmoplastic Response in Breast Cancer // *Breast Cancer – Carcinogenesis, Cell Growth and Signalling Pathways*. – 2011, InTech. – P. – 447–456.
34. Martinez-Outschoorn UE, Balliet RM, Rivadeneira DB, et al. Oxidative stress in cancer associated fibroblasts drives tumor-stroma co-evolution: a new paradigm for understanding tumor metabolism, the field effect and genomic instability in cancer cells // *Cell Cycle*. – 2010. – № 9(16). – P. 3256–3276.
35. Matsuzawa Y. Adiponectin: identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease // *Atherosclerosis Supplements*. – 2005. – № 6. – P. 7–14.
36. Neshat MS, Mellinshoff IK, Tran C, et al. Enhanced sensitivity of PTEN-deficient tumors to inhibition of FRAP/mTOR // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (PNAS)*. – 2001. – № 98. – P. 10314–9.
37. Petroulakis E, Mamane Y, Le Bacquer O, Shahbazian D, Sonenberg N. mTOR signaling: implications for cancer and anticancer therapy // *British Journal of Cancer*. – 2006. – № 94. – P. 195–9.
38. Purohit A, Ghilchik MW, Duncan L, Wang DY, Singh A, Walker MM, Reed MJ. Aromatase activity and interleukin 6 production by normal and malignant breast tissues // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 1995. – № 80. – P. 3052–3058.
39. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update // *Clinical Endocrinology (Oxf)*. – 2006. – № 64(4). – P. 355–65.
40. Sachdev D, Yee D. The IGF system and breast cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2001. – № 8. – P. 197–209.
41. Schaffler A, Scholmerich J, Buechler C. Mechanisms of disease: adipokines and breast cancer – endocrine and paracrine mechanisms that connect adiposity and breast cancer // *Nature Clinical Practice*. – 2007. – № 3. – P. 345–354.
42. Sheen-Chen SM, Liu YW, Eng HL, Chou FF. Serum levels of hepatocyte growth factor in patients with breast cancer // *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. – 2005. – № 14. – P. 715–717.
43. Simons PJ, van den Pangaart PS, van Roomen CP, Aerts JM, Boon L. Cytokine-mediated stimulation of leptin and adiponectin secretion during in vitro adipogenesis: evidence that tumor necrosis factor- α - and interleukin-1 β -treated human preadipocytes are potent leptin producers // *Cytokine*. – 2005. – № 32. – P. 94–103.
44. Slattey ML, Sweeney C, Wolff R, et al. Genetic variation in IGF1, IGFBP3, IRS1, IRS2 and risk of breast cancer in women living in Southwestern United States // *Breast Cancer Research and Treatment*. – 2007. – № 104(2). – P. 197–209.
45. Tan J, Buache E, Chenard M-P, Nassim D-Y, Rio M-C. Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells // *International Journal of Developmental Biology*. – 2011. – № 55. – P. 851–859.
46. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. // *Circulation Research*. – 2007. – № 100. – P. 328–41.
47. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue // *British Journal of Nutrition*. – 2004. – № 92(3). – P. 347–55.
48. Vazquez-Martin A, Oliveras-Ferraro C, Menendez JA. The antidiabetic drug metformin suppresses HER2 (erbB-2) oncoprotein overexpression via inhibition of the mTOR effector p70S6K1 in human breast carcinoma cells // *Cell Cycle*. – 2009. – № 8(1). – P. 88–96.
49. Vona-Devis L, Howard McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer // *Obesity Reviews*. – 2007. – № 8. – P. 395–408.
50. Vona-Devis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine and autocrine factors in breast cancer risk and progression // *Endocrine-Related Cancer*. – 2007. – № 14. – P. 189–206.
51. Vozarova B, Weyer C, Hanson K, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley LE. Circulating interleukin-6 in relation to adiposity, insulin action, and insulin secretion // *Obesity Research*. – 2001. – № 9. – P. 414–417.
52. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S, Yamashita S, Noda M, Kita S, Ueki K, Eto K, Akanuma Y, Froguel P, Foufelle F, Ferre P, Carling D, Kimura S, Nagai R, Kahn BB, Kadowaki T. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase // *Nature Medicine*. – 2002. – № 8. – P. 1288–1295.
53. Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer // *Journal Mammary Gland Biology and Neoplasia*. – 2000. – № 5. – P. 107–115.
54. Yin N, Wang D, Zhang H, Yi X, Shi B, Wu H, Wu G, Wang X, Shang Y. Molecular mechanisms involved in the growth stimulation of breast cancer cells by leptin // *Cancer Research*. – 2004. – № 64. – P. 5870–5875.

Трошина Е.А.	проф., д.м.н., зав. отделением терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: troshina@inbox.ru
Румянцев П.О.	проф., д.м.н. ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: rumyantsev.pavel@ednocrincenr.ru
Алташина М.В.	кл. ординатор ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: alt-mar@mail.ru
Плохая А.А.	ст.н.с., к.м.н., отделение терапии с группой ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр», Москва E-mail: plokhaya@bk.ru