

Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли

Берштейн Л.М.*, Порошина Т.Е., Васильев Д.А.

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Цель исследования — изучить содержание в сыворотке крови ряда известных адипо-, мио- и цитокинов и сопоставить полученные данные с фенотипом избыточной массы тела и характеристиками опухолевого процесса у нелеченых больных раком эндометрия (РЭ).

Материалы и методы. В исследование были включены 88 больных со средним возрастом $60,08 \pm 0,67$ лет и средним индексом массы тела (ИМТ) $32,90 \pm 0,83$. Больные подвергались антропометрии и анализу лабораторных показателей, в частности, уровня лептина, адипонектина, оментина, префилина (Pref-1), миостатина, ирисина, а также инсулинемии и индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR). По совокупности антропометрических и лабораторных данных подразделяли больных с избыточной массой тела ($>25,0$) на имеющих ее «стандартный» (С) и условно «метаболически здоровый» (МЗ) фенотип.

Результаты. Уровни инсулина, лептина и адипонектина в сыворотке крови больных РЭ ассоциированы с величиной ИМТ и демонстрируют достоверные различия между больными групп С и МЗ. Уровни префилина, миостатина и ИЛ-6 не связаны с нарастанием величины ИМТ, но тоже достоверно различаются у больных с С и МЗ фенотипом избыточной массы тела. Для уровней ирисина, оментина и ФНО-альфа не свойственна зависимость как от величины ИМТ, так и от принадлежности к группам С или МЗ. С менее благоприятной степенью дифференцировки опухоли связан уровень оментина в крови (группа МЗ), а с более продвинутой стадией заболевания — уровень ИЛ-6 (все больные и группа С).

Заключение. Циркулирующие в крови адипо-, мио- и цитокины различаются при раке эндометрия характером своих связей с ИМТ, «стандартным» или «метаболически здоровым» вариантом его избытка и особенностями опухолевого процесса, что в совокупности может иметь и прикладное значение.

Ключевые слова: лептин, адипонектин, оментин, префилин (преадипоцитарный фактор-1), миостатин, ирисин, фактор некроза опухоли-альфа, интерлейкин-6, фенотип избыточной массы тела, рак эндометрия.

Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer patients: relations to obesity phenotype of excessive body mass and features of the tumor

Berstein L.M.*, Poroshina T.E., Vasilyev D.A.

N.N. Petrov Research Institute of Oncology; St. Petersburg, Russia

Aim. To study serum content of a number of known adipokines, myokines and cytokines and compare obtained data with overweight phenotype and characteristics of tumor in untreated patients with endometrial cancer (EC)

Materials and methods. The study included 88 patients with a mean age 60.08 ± 0.67 years and a mean body mass index (BMI) 32.90 ± 0.83 . Patients were subjected to anthropometry and analysis of laboratory parameters, including serum level of leptin, adiponectin, omentin, prefilin (Pref-1), myostatin, irisin, IL-6 as well as insulinemia and insulin resistance index (HOMA-IR). On the basis of combination of anthropometric and laboratory data patients with overweight (BMI >25.0) were subdivided into the groups with "standard" (S) and conditionally "metabolically healthy" (MH) phenotype.

Results. Levels of leptin, insulin and adiponectin in the serum of patients with EC are associated with BMI value and demonstrate significant differences between S and MH groups. Levels of prefilin, myostatin, and IL-6 are not associated with an increase in BMI, but are also different in patients with S and MH phenotype of overweight. For levels of irisin, omentin, and TNF-alpha there is no peculiar dependence both, the BMI, and of belonging to a group with S or MH phenotype. Omentin level in the serum is associated with less favorable tumor differentiation (MH group), while IL-6 level — with a more advanced stage of the tumor (all patients and group S).

Conclusion. Adipokines, myokines and cytokines circulating in blood of EC patients vary in their connections with BMI or with "standard" or "metabolically healthy" phenotype of its excess. They vary also in relation to EC features, which in sum may have practical importance.

Keywords: leptin, adiponectin, omentin, prefilin (Pref-1), myostatin, irisin, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-6, excessive body mass phenotype, endometrial carcinoma.

На протяжении минимум одного-двух последних десятилетий заболеваемость раком эндометрия (РЭ), иначе именуемого раком тела матки, увеличивается весьма заметно [1], что нередко связывается с прогрессирующей эпидемией ожирения [2, 3]. В этом плане обращает на себя внимание в частности тот факт, что ожидаемый прирост заболеваемости РЭ и ожирением на северо-американском континенте к 2030 г. по отношению к 2005 г. практически совпадает, будучи равным соответственно 59% и 63% [1, 4]. К числу факторов, опосредующих часто обсуждаемую связь между ожирением и злокачественными новообразованиями, иногда относят некоторые пептиды, выполняющие (несмотря на несомненные терминологические и существенные перекресты) более общие или более специализированные функции и обозначаемые как адипокины, миокины и цитокины [5], причем взаимоотношения по крайней мере части из них (за исключением лептина и адипонектина) с опухолевым ростом, включая РЭ, практически не изучались (как в случае преадипоцитарного фактора, Pref-1) или изучались (как в случае миостатина), скорее, применительно к кахексии, а не к ожирению. В отношении онкологических проблем [6, 7] весьма редко до настоящего времени учитывается также тот факт, что ожирение по своей природе, по крайней мере фенотипически, гетерогенно. Между тем, начиная с 80-х годов прошлого века [8, 9], и, в особенности, в течение последних 8–12 лет активно обсуждается вопрос о частоте распространения, характерных чертах и следствиях так называемого «метаболически здорового ожирения», при том, что в то же время признаются недостаточными четкость его дефиниций и поддержание стабильности этого состояния на протяжении определенного числа лет [7, 10–13]. Необходимо, кроме того, иметь в виду, что хотя индекс массы тела (ИМТ) рассматривается лишь в качестве косвенного маркера ожирения [14] и таковым, по данным ВОЗ, признается величина ИМТ>30, риск развития РЭ возрастает и при избытке массы тела в интервале ИМТ 25,0–29,9. Например, при сравнении с женщинами с ИМТ<25,0 «отношение шансов» (OR) равнялось при ИМТ>30,0 3,33, а при ИМТ 25,0–29,9 оно было равно 1,43 (95% CI: 1,30–1,56) [15], свидетельствуя о том, что пренебрегать результатами этих наблюдений ни в коем случае не следует.

Цель исследования

Принимая во внимание сказанное выше, целью работы было сопоставить у не подвергавшихся какой-либо селекции нелеченых больных РЭ содержание в сыворотке крови нескольких адипокинов, миокинов и цитокинов с величиной ИМТ, принадлежностью (при ИМТ>25,0, важность чего была упомянута выше и будет обсуждаться далее) обследуемых женщин к группе со «стандартным», С, или «метаболически здоровым», МЗ, фенотипом избыточной массы тела (раздел «Материалы и методы»), а также с клинико-

морфологическими особенностями опухолевого процесса.

Материал и методы

После 10–12-часового ночного голодания 88 больных РЭ подвергали антропометрии (включая оценку массы тела, роста, расчет ИМТ, измерение окружностей талии и бедер и их соотношения, содержания жира в теле методом биоэлектрического импеданса) и взятию крови из локтевой вены натощак и через 2 ч после пероральной глюкозной нагрузки для оценки уровня глюкозы и инсулина (ИФА наборы компании DRG, Германия) в сыворотке. Индекс инсулинорезистентности (HOMA_IR) рассчитывали по формуле D.R.Matthews и соавт. [16]. В сыворотке, полученной из крови, взятой натощак, определяли уровень общего холестерина, холестерина-ЛПВП и триглицеридов (энзимокolorиметрическим методом, наборы компании «Вектор-Бест», Новосибирск), а также — в соответствии с основной задачей исследования — содержание факторов, представленных в табл. 1.

Средний возраст больных был равен $60,08 \pm 0,67$ лет, а средний индекс массы тела (ИМТ) $32,90 \pm 0,83$. У 14 больных величина ИМТ была ниже 25,0 (нормальная масса тела). Женщин с ИМТ>25,0 (что было обосновано сведениями о том, что и при ИМТ в интервале 25,0–29,9 риск развития РЭ достоверно увеличивается [15], см. выше) делили на две группы: С (n=50), когда в соответствии с известными признаками [17] имелись нарушенная толерантность к глюкозе, гипертриглицеридемия, увеличение окружности талии, снижение уровня ХС-ЛПВП и артериальная гипертензия, и МЗ (n=24), когда не отмечалось минимум трех из пяти перечисленных характеристик. Таким образом, речь шла о сравнении интересовавших нас параметров в группе больных с нормальной массой тела, а также со «стандартным» (с проявлениями гормонально-метаболических нарушений) и условно «метаболически здоровым» фенотипом избыточной массы тела.

Таблица 1

Пептиды, исследованные методом ИФА в сыворотке крови больных раком эндометрия			
Наименование	Групповая принадлежность	Единицы измерения	Компания, город, страна
Адипонектин	Адипокин	мкг/мл (10^{-6})	BioVendor, Brno, Чехия
Лептин	Адипокин	нг/мл (10^{-9})	DRG Instruments, Marburg, Германия
Оментин	Адипокин	нг/мл	BioVendor, Brno, Германия
Префилин (преадипоцитарный фактор-1, Pref-1)	Адипокин	нг/мл	R and D Systems, Incorp. Minneapolis, США и Канада
Ирисин	Миокин/адипокин	мкг/мл (10^{-6})	BioVendor, Brno, Чехия
Миостатин	Миокин	нг/мл	Immundiagnostik AG – Bensheim, Германия
ФНО-α	Цитокин	пг/мл (10^{-12})	Вектор-Бест, Новосибирск, РФ
ИЛ-6	Цитокин	пг/мл	Вектор-Бест, Новосибирск, РФ

Таблица 2

Содержание исследованных пептидов и инсулина (М±m) в крови больных раком эндометрия					
Группа/параметр	Префилин (Pref-1), нг/мл	Миостатин, нг/мл	Ирисин, мкг/мл	Лептин, нг/мл	Адипонектин, мкг/мл
Все больные	0,229±0,011(48)	1,606±0,090 (48)	0,662±0,042 (88)	25,45±2,16 (75)	61,82±4,44 (73)
ИМТ<25,0	0,231±0,021 (9)	1,656±0,197 (9)	0,717±0,049 (14)	5,22±0,84 (12)	85,06±14,56 (12)
ИМТ 25,0–29,9	0,204±0,020 (14)	1,364±0,121 (14)	0,711±0,109 (23)	20,32±2,80 (19)	68,50±10,89 (18)
ИМТ>30,0	0,243±0,017 (25)	1,724±0,140 (25)	0,624±0,052 (51)	33,19±2,82 (44)*	52,54±3,97 (43)*
С>25,0	0,248±0,016 (28)	1,779±0,124 (28)	0,611±0,053 (50)	32,04±2,88 (45)	48,79±4,01 (43)
МЗ>25,0	0,179±0,018 (11)**	1,127±0,074 (11)**	0,736±0,105 (24)	22,47±2,75 (18)**	77,45±9,67 (18)**
Группа/параметр	Оментин, нг/мл	ФНО-α, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	Инс_0, мкЕд/мл	Инд. ИР, усл.ед.
Все больные	662,53±24,45 (75)	0,21±0,08 (73)	5,53±2,42 (73)	18,82±0,99 (88)	5,82±0,41 (88)
ИМТ<25,0	569,77±52,78 (13)	0,04±0,03 (13)	19,57±13,23 (13)	11,07±1,23 (14)	2,81±0,39 (14)
ИМТ 25,0–29,9	707,66±46,57 (19)	0,39±0,22 (19)	1,33±0,34 (20)	17,63±1,85 (23)	4,98±0,61 (23)
ИМТ>30,0	670,63±33,17 (43)	0,19±0,11 (41)	3,07±0,50 (40)	21,48±1,29 (51)*	7,02±0,58 (51)*
С>25,0	665,14±32,06 (43)	0,27±0,12 (41)	3,02±0,48 (42)	22,53±1,33 (50)	7,52±0,59 (50)
МЗ>25,0	720,07±49,88 (19)	0,21±0,19 (18)	1,24±0,29 (18)**	15,61±1,41 (24)**	4,02±0,35 (24)**

Примечания:

ИМТ – индекс массы тела; С и МЗ – «стандартный» или «метаболически здоровый» вариант избыточной массы тела в группе больных с ИМТ >25,0; ФНО-α – фактор некроза опухоли-альфа; ИЛ-6 – интерлейкин-6; Инс – инсулин; Инд. ИР – индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR);

* достоверное различие с группой больных с ИМТ<25,0 p<0,01: Инс_0, Инд. ИР, лептин; p<0,05: адипонектин; ** достоверное различие между группами С и МЗ 0 p<0,01: Инс_0, Инд. ИР, миостатин, ИЛ-6; p<0,02: лептин, адипонектин, префилин

В скобках – число наблюдений

Все процедуры, использовавшиеся в работе, полностью соответствовали требованиям локального Этического Комитета и Хельсинкской декларации 1964 г.

Стадия заболевания варьировала между Ia,b (54,5% всех случаев) и IIIa,b (9,2% случаев), степень дифференцировки опухоли – между G1 (высокодифференцированный РЭ, 37,8%) и G3 (низкодифференцированный РЭ, 15,9% случаев); доля эндометриоидных карцином эндометрия в обследованной группе составила 77,2%, неэндометриоидных – 22,8%.

В целях статистической обработки данных проводилась проверка на нормальность распределения, которая в большинстве случаев позволила воспользоваться параметрическими методами с расчетом среднего арифметического, ошибки средней и среднего квадратичного отклонения с помощью программ Statistica для Windows, v.8 и SigmaPlot. При оценке связей отдельных параметров использовался коэффициент ранговой корреляции по Spearman. При оценке достоверности различий и связей использовался уровень значимости с величиной p не менее 0,05.

Результаты и обсуждение

Первое, но важное представление о полученных в работе результатах дают сведения, приведенные в табл. 2. На основании этих данных исследованные параметры могут быть подразделены на три группы:

а) связанные с нарастанием величины ИМТ и демонстрирующие достоверные различия между группами С и МЗ (инсулинемия, лептинемия и адипонектинемия натошак и индекс инсулинорезистентности; изменения уровней лептина и адипонектина по направленности, как и можно было ожидать, противоположны друг другу); б) не связанные с нарастанием ИМТ, но характеризующиеся достоверными различиями между группами С и МЗ (префилин/Pref-1 и миостатин) и в) не связанные с динамикой ИМТ и не демонстрирующие различий между группами С и МЗ (ирисин, оментин, ФНО-альфа).

При оценке ранговых корреляций между концентрацией изученных пептидов следует, ориентируясь на статистическую значимость, отметить, что во всей группе больных РЭ выявляются обратно пропорциональные связи в парах миостатин/ирисин, ирисин/лептин, лептин/адипонектин, адипонектин/инсулин и прямо пропорциональная связь в паре лептин/инсулин (табл. 3). Для группы больных с С-фенотипом избыточной массы достоверной оказалась только обратная связь в паре инсулин/оментин ($r=0,928$), а в группе с МЗ-фенотипом обнаружили лишь позитивные связи между ирисин/оментином ($r=0,516$) и префилином/лептином ($r=0,900$), свидетельствуя в совокупности о важности подразделения обследованного массива больных на основе описанного выше принципа.

Таблица 3

Коэффициенты ранговой корреляции (r) между содержанием в сыворотке крови исследованных пептидов в объединенной группе больных раком эндометрия							
Пептид	Префилин	Миостатин	Ирисин	Оментин	Лептин	Адипонектин	Инсулин_0
Префилин	X	0,187	-0,203	0,188	0,197	0,216	0,057
Миостатин	0,187	X	-0,530	-0,114	0,170	-0,054	0,106
Ирисин	-0,203	-0,530	X	0,244	-0,288	0,169	-0,140
Оментин	0,188	-0,114	0,244	X	0,145	0,151	-0,056
Лептин	0,197	0,170	-0,288	0,146	X	-0,272	0,521
Адипонектин	0,216	-0,054	0,169	0,151	-0,272	X	-0,356
Инс_0	0,057	0,106	-0,140	-0,056	0,521	-0,356	X

Примечание. Жирным шрифтом выделены достоверно значимые корреляции ($p<0,05$)

При сопоставлении концентрации в крови исследованных адипокинов, миокинов и цитокинов с клинической стадией и степенью дифференцировки РЭ оказалось, что при ориентировке на статистическую достоверность коэффициентов ранговой корреляции ($p < 0,05$) концентрация в крови части из этих факторов коррелировала с маркерами благоприятного, а другой части — неблагоприятного течения опухолевого процесса. Так, в группе больных с ИМТ $< 25,0$, т.е. с нормальной массой тела, уровни префилина и адипонектина коррелировали с более высокой степенью дифференцировки опухоли (r соответственно 0,567 и 0,545), а концентрации префилина, миостатина и оментина — с более ранней стадией заболевания (r соответственно -0,368, -0,399 и -0,422), в то время как уровень лептина в сыворотке, напротив, — с более далеко зашедшей стадией ($r = 0,552$). С другой стороны, в объединенной группе больных более высокий уровень лептина в крови был присущ пациенткам с более высокой (благоприятной) дифференцировкой РЭ ($r = 0,241$), а концентрация ИЛ-6 (но не ФНО- α , несмотря на его известную связь с инсулинорезистентностью) — как и в группе С, т.е. со «стандартным» фенотипом избыточной массы тела, — коррелировала с большей стадией заболевания (r соответственно 0,400 и 0,555). В группе же МЗ (редкие гормонально-метаболические нарушения в сочетании с избыточной массой тела) единственная ранговая корреляция, характеризовавшаяся статистической значимостью, была выявлена между концентрацией оментина в крови и менее благоприятной (низкой) степенью дифференцировки опухоли ($r = 0,534$).

При сравнительном анализе изучавшихся в циркуляции пептидов при двух основных гистологических формах РЭ — эндометриоидной аденокарциноме и не-эндометриоидных карциномах эндометрия (серозной, светлоклеточной и др.) отличия были найдены только в отношении лептинемии, оказавшейся более высокой при эндометриоидных опухолях, хотя достоверных различий между сравниваемыми группами по величине ИМТ обнаружено не было (табл. 4).

Обсуждая полученные результаты, следует отметить, что избранные для исследования пептиды различаются

своими функциональными характеристиками, хотя размежевание на адипо-, мио- и цитокины достаточно сложно и, в определенной степени, его нередко можно считать условным. Некоторым из этих пептидов свойственно постепенное «накопление» приписываемых им свойств, а информация о «прямых» или «обратных» связях с ожирением и опухолевым ростом (за исключением, прежде всего, лептина, адипонектина и, естественно, инсулина), как уже отмечалось, не всегда характеризуется избыточностью. В качестве примера можно упомянуть, в частности, преадипоцитарный фактор/префилин (Pref-1) и ирисин.

Префилин исходно стал известен как ингибитор дифференцировки адипоцитов. Его концентрация в крови, по отрывочным данным, при ожирении меняется незначительно, но возрастает при сахарном диабете 2 типа (СД2) и снижается под влиянием низкокалорийной диеты [18], а исследования в области онкологии связывают этот пептид с влиянием на пролиферацию и с попытками описания характеристик некоторых нейроэндокринных опухолей. Ирисин считается миокином — пептидом, продуцируемым миоцитами, но способным, в то же время, стимулировать «побурение» белой жировой ткани и экспрессию маркера бурого жира UCP1 (с последним мнением, правда, согласны не все). Это, наряду с некоторыми другими наблюдениями, позволяет причислять ирисин и к адипокинам, тем более, что при ожирении его содержание снижается и в мышцах, и в жировой ткани [19], а в отношении его уровня в циркуляции у больных ожирением и СД2 сведения, приводимые в литературе, варьируют [20]. В сыворотке крови преимущественно постменопаузальных больных раком молочной железы (РЭ в этом отношении до сих пор не изучался) с ИМТ $27,4 \pm 5,1$ концентрация ирисина была достоверно ниже, чем у здоровых женщин, а какой-либо корреляции с массой тела установить не удалось [21]. По нашим наблюдениям, представленным выше, уровень ирисина в крови не был связан с инсулинемией, но во всем массиве больных негативно коррелировал с концентрацией миостатина, в то время как связи между ирисинем и оментином зависели от принадлежности к группе больных РЭ: в объединенной группе пациенток корреляция в паре ирисин/оментин была обратно пропорциональной, а при МЗ-фенотипе избыточной массы тела, напротив, прямо пропорциональной ($r = 0,516$).

Самому оментину, считающемуся типичным адипокином висцерального жира, приписывается негативная связь с избыточной массой тела и СД2, но в то же время установлено повышение его концентрации у больных раком толстой кишки [22], несмотря на то, что риск развития этого заболевания существенно повышен при метаболическом синдроме/инсулинорезистентности [23]. Миостатин рассматривается как негативный регулятор роста скелетной мускулатуры и причисляется к миокинам. В то же время при его дефиците могут ингибироваться адипогенез и прибавка жира в теле на фоне высокожировой диеты, вопреки тому, что кахексия, присущая и части онкологических больных (но не при РЭ), хотя и сопровождается уменьшением

Таблица 4

Концентрация изучавшихся пептидов ($M \pm m$) в сыворотке крови у больных с различными гистологическими вариантами рака эндометрия

Пептиды	Карциномы эндометрия	
	Эндометриоидные	Неэндометриоидные
Префилин (Pref-1), нг/мл	0,225 $\pm$ 0,0129 (41)	0,22125 $\pm$ 0,03543 (8)
Миостатин, нг/мл	1,623 $\pm$ 0,104 (40)	1,525 $\pm$ 0,162 (8)
Ирисин, мкг/мл	0,637 $\pm$ 0,050 (68)	0,745 $\pm$ 0,080 (20)
Лептин, нг/мл	26,39 $\pm$ 2,59 (59) *	18,90 $\pm$ 3,01 (25) *
Адипонектин, мкг/мл	65,41 $\pm$ 5,35 (57)	59,94 $\pm$ 9,17 (28)
Оментин, нг/мл	658,53 $\pm$ 28,26 (59)	659,97 $\pm$ 40,83 (11)
ФНО- α , пг/мл	0,20 $\pm$ 0,09 (59)	0,21 $\pm$ 0,15 (18)
ИЛ-6, пг/мл	6,054 $\pm$ 3,0489 (58)	4,722 $\pm$ 1,73893 (19)
Инс 0, мкЕд/мл	19,56 $\pm$ 1,13 (68)	16,31 $\pm$ 2,02 (20)
Инд. ИР, усл.ед.	5,92 $\pm$ 0,44 (68)	5,47 $\pm$ 1,04 (20)
Индекс массы тела (ИМТ)	33,26 $\pm$ 0,94 (68)	31,38 $\pm$ 1,60 (20)

Примечания: * $p < 0,05$; см. также примечания к табл. 2.

объема жировой ткани, в большей степени основана на утрате мышечной массы [24].

Сопоставляя эти сведения и достаточно хорошо известные данные о связях лептина, инсулина и некоторых цитокинов с ожирением и присущим немалой части его случаев легким хроническим воспалением [25], есть основания задаться вопросом, правомочным ли было подразделение больных РЭ на группу со «стандартным» и «метаболически здоровым» фенотипом избыточной массы тела (а не ожирения), несмотря на отмечавшуюся выше неопределенность дефиниций «метаболического здоровья» и, соответственно, некоторую субъективность в выборе его критериев. Принимая во внимание эти ограничения, тем не менее, описываемый подход представляется оправданным, во-первых, потому, что, как уже говорилось, риск развития рака тела матки увеличен уже у женщин с ИМТ в интервале 25,0–29,9 [15]. Во-вторых, подобное подразделение позволило среди исследованных пептидов выделить, с одной стороны, те (лептин, инсулин, адипонектин), содержание в крови которых варьировало в зависимости от величины ИМТ и одновременно различалось по средним данным между группами больных с С- и МЗ-фенотипом. С другой стороны, были впервые выделены пептидные факторы (префилин/Pref-1, миостатин, ИЛ-6), которые позволяют разграничивать группы с С- и МЗ-вариантом избыточной массы тела вне какой-либо связи с изменением величины ИМТ (табл. 2). В дополнение необходимо отметить, что, естественно, можно было бы сравнивать в отмеченном отношении группы с ИМТ >30,0 и >25,0 и избрать более жесткие критерии для выделения С- и МЗ-фенотипов (в частности, ориентироваться не на максимум два «нормальных» показателя из пяти, как в настоящей работе, а на один или на полное отсутствие таковых [11, 12]), но для этого массив больных должен быть значительно больше, и такая оценка — удел дальнейших исследований.

Результаты работы в той ее части, которая позволила выявить связи циркулирующих в крови адипокинов, миокинов и цитокинов с дифференцировкой опухоли и ее клинической стадией (но (за исключением лептина) не с гистологическим вариантом РЭ, что соответствует современным наблюдениям, в которых — в противоположность прежним заключениям — не находят различий между I и II типом рака тела

матки по таким параметрам, как частота ожирения, СД2 и некоторых маркеров состояния репродуктивной функции [26]), свидетельствуют о том, что среди исследованных пептидов имеются такие, которые могут опосредовать как благоприятное, так и неблагоприятное течение опухолевого процесса. Это может быть использовано в практических целях, имея в виду как лечение, так и предупреждение РЭ [27] у женщин с различным фенотипом ожирения/избыточной массы тела.

Выводы

1. Исследованные адипокины, миокины и цитокины (по данным об их содержании в сыворотке крови) могут быть подразделены на три группы: а) связанные с изменением величины индекса массы тела (ИМТ) и демонстрирующие различия между больными РЭ со «стандартным» (С) и «метаболически здоровым» (МЗ) фенотипом избыточной массы тела; б) демонстрирующие упомянутые различия, но не связанные с динамикой ИМТ и в) без отмеченных различий и без связи с изменением ИМТ.
2. Выявлены связи концентрации в крови некоторых изученных пептидов с особенностями опухолевого процесса при раке эндометрия, что в большей степени было свойственно больным с нормальной массой тела, за исключением ИЛ-6 и оментина, демонстрирующих ассоциацию с менее благоприятным течением заболевания при увеличении содержания жира в теле.
3. Приведены доводы в пользу оправданности подразделения больных РЭ на группы с С- и МЗ-фенотипом избыточной массы тела, однако необходима дальнейшая стандартизация имеющих отношение к этой проблеме понятий и критериев, что может оказаться полезным в прикладном отношении для контингентов пациентов с различной степенью ожирения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Работа выполнена при частичной поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 15-04-00384).

Литература

1. Sheikh MA, Althouse AD, Freese KE, et al. USA Endometrial Cancer Projections to 2030: should we be concerned? *Future Oncology*. 2014;10(16):2561-2568. doi: 10.2217/fon.14.192.
2. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(1):121-127. doi: 10.1016/j.ygyno.2009.03.039.
3. Nevadunsky NS, Van Arsdale A, Strickler HD, et al. Obesity and Age at Diagnosis of Endometrial Cancer. *Obstetrics & Gynecology*. 2014;124(2, PART 1):300-306. doi: 10.1097/aog.0000000000000381.
4. Kelly T, Yang W, Chen CS, et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *International Journal of Obesity*. 2008;32(9):1431-1437. doi: 10.1038/sj.ijo.2008.102.
5. Byers T, Sedjo RL. Body fatness as a cause of cancer: epidemiologic clues to biologic mechanisms. *Endocrine Related Cancer*. 2015;22(3):R125-R134. doi: 10.1530/erc-14-0580.
6. Берштейн Л.М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани. // *Вопросы онкологии*. – 2012. – Т. 58. – №4. – С. 464-472. [Bershtein LM. Geterogennost' ozhireniya i rak: potentsial'naya rol' buroy zhirovoy tkani. *Voprosy onkologii*. 2012; 58 (4): 464-472. (in Russ.)].
7. Berstein LM. Insulinemia, heterogeneity of obesity and the risk of different types of endometrial cancer: existing evidence. *Expert Review of Endocrinology & Metabolism*. 2016;11(1):51-64. doi: 10.1586/17446651.2016.1128325.
8. Andres R. Effect of obesity on total mortality. *Int J Obes*. 1980;4(4):381-386.
9. Sims EAH. Characterization of the syndromes of obesity, diabetes mellitus and obesity. Baltimore, London: Williams & Wilkins. 1982.

DOI: 10.14341/OMET2017135-40

10. Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, et al. Metabolic and Body Composition Factors in Subgroups of Obesity: What Do We Know? *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(6):2569-2575. doi: 10.1210/jc.2004-0165.
11. van Vliet-Ostapchouk JV, Nuotio M-L, Slagter SN, et al. The prevalence of metabolic syndrome and metabolically healthy obesity in Europe: a collaborative analysis of ten large cohort studies. *BMC Endocrine Disorders*. 2014;14(1). doi: 10.1186/1472-6823-14-9.
12. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость. // *Альманах клинической медицины*. – 2015. – № Спецвыпуск 1. – С. 75–86. [Romantsova TI, Ostrovskaja EV. Metabolicheski zdorovoe ozhirenie: definitsii, protektivnye faktory, klinicheskaya znachimost'. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny* 2015;15:75-86. (in Russ.)].
13. Bell JA, Hamer M, Sabia S, et al. The Natural Course of Healthy Obesity Over 20 Years. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(1):101-102. doi: 10.1016/j.jacc.2014.09.077.
14. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *International Journal of Obesity*. 2008;32:S56-S59. doi: 10.1038/ijo.2008.87.
15. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health*. 2015;129(7):872-880. doi: 10.1016/j.puhe.2015.04.017.
16. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and β -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419. doi: 10.1007/bf00280883.
17. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine*. 2013;45(1):28-36. doi: 10.1007/s12020-013-9973-3.
18. Kavalkova P, Touskova V, Roubicek T, et al. Serum Preadipocyte Factor-1 Concentrations in Females with Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus: The Influence of Very Low Calorie Diet, Acute Hyperinsulinemia, and Fenofibrate Treatment. *Hormone and Metabolic Research*. 2013;45(11):820-826. doi: 10.1055/s-0033-1353210.
19. Moreno-Navarrete JM, Ortega F, Serrano M, et al. Irisin Is Expressed and Produced by Human Muscle and Adipose Tissue in Association With Obesity and Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E769-E778. doi: 10.1210/jc.2012-2749.
20. Shoukry A, Shalaby SM, El-Arabi Bdeer S, et al. Circulating serum irisin levels in obesity and type 2 diabetes mellitus. *IUBMB Life*. 2016;68(7):544-556. doi: 10.1002/iub.1511.
21. Provatopoulou X, Georgiou GP, Kalogera E, et al. Serum irisin levels are lower in patients with breast cancer: association with disease diagnosis and tumor characteristics. *BMC Cancer*. 2015;15(1). doi: 10.1186/s12885-015-1898-1.
22. Szydio B, Kiczmer P, Świętochowska E, Ostrowska Z. Role of omentin and chemerin in metabolic syndrome and tumor diseases. *Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej*. 2016;70:844-849. doi: 10.5604/17322693.1214137.
23. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Colorectal cancer association with metabolic syndrome and its components: a systematic review with meta-analysis. *Endocrine*. 2013;44(3):634-647. doi: 10.1007/s12020-013-9939-5.
24. Argilés JM, Orpí M, Busquets S, López-Soriano FJ. Myostatin: more than just a regulator of muscle mass. *Drug Discovery Today*. 2012;17(13-14):702-709. doi: 10.1016/j.drudis.2012.02.001.
25. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *British Journal of Nutrition*. 2015;114(07):999-1012. doi: 10.1017/s0007114515002093.
26. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II Endometrial Cancers: Have They Different Risk Factors? *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(20):2607-2618. doi: 10.1200/jco.2012.48.2596.
27. Schmandt RE, Iglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205(6):518-525. doi: 10.1016/j.ajog.2011.05.042.

Информация об авторах [Authors Info]

Берштейн Лев Михайлович, д.м.н., проф. [Lev M. Berstein, Sc.D., prof.]; Адрес: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68 [Address: 68, Leningradskaya street, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5112-3372>; eLibrary SPIN: 2265-6757; Email: levmb@endocrin.spb.ru.

Порошина Татьяна Евгеньевна, к.б.н. [Tatyana E. Poroshina, Ph.D.]. Васильев Дмитрий Алексеевич, д.м.н. [Dmitry A. Vasilyev, Sc.D.]; eLibrary SPIN: 2250-4475

Цитировать:

Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильев Д.А. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли. // *Ожирение и метаболизм*. — 2017. — Т.14. — №. 1 — С.35-40. doi: 10.14341/OMET2017135-40

To cite this article:

Berstein LM, Poroshina TE, Vasilyev DA. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer patients: relations to obesity phenotype of excessive body mass and features of the tumor. *Obesity and metabolism*. 2017;14(1):35-40. doi: 10.14341/OMET2017135-40