



Л.М. Берштейн, Е.В. Цырлина, А.Г. Голубев

Развитие онкоэндокринологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается В.М. Дильману

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

L.M. Bershtein, E.V. Tsyrlina, A.G. Golubev

Development of Oncoendocrinology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to V.M. Dilman

N.N. Petrov National Medicine Research Center of Oncology, St. Petersburg, the Russian Federation

В обзоре представлена история развития онкоэндокринологии в стенах ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Рассмотрены основные идеи Владимира Михайловича Дильмана — элевационный механизм старения, повышение порога чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к гомеостатическому торможению как главного механизма онтогенеза и возникновения возрастной патологии, включая злокачественные опухоли. Показано, что выдвинутые в 70-х гг. прошлого века В.М. Дильманом такие идеи, как гиперэстрогения в предклимактерическом периоде, гипердаптоз и метаболический синдром нашли и продолжают находить подтверждение в последующих исследованиях. Приведены работы, выполнявшиеся под руководством В.М. Дильмана, по созданию (анагормоны) и использованию (бигуаниды) средств воздействия на закономерно возникающие в процессе старения гормональные и метаболические сдвиги с целью профилактики появления патологических сдвигов во всех основных гомеостатических системах организма в процессе старения. Приводятся данные, что и после ухода В.М. Дильмана, возглавивший лабораторию, Л.М. Берштейн внес существенный вклад в развитие онкоэндокринологии, доказав, что эстрогены и глюкоза, помимо своего гормонального эффекта, могут проявлять и генотоксическое действие.

Ключевые слова: онкоэндокринология; гормональный канцерогенез; профилактика развития возрастной патологии

Для цитирования: Берштейн Л.М., Цырлина Е.В., Голубев А.Г. Развитие онкоэндокринологии в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова. Посвящается В.М. Дильману. *Вопросы онкологии*. 2023;69(6):1115–1126. doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1115-1126

✉ Контакты: Цырлина Евгения Владимировна, evg.tsyrlina@gmail.com

The review outlines the history of the development of oncoendocrinology at N.N. Petrov NMRC of Oncology. It discusses the fundamental ideas of Vladimir Mikhailovich Dilman, including the elevation mechanism of aging, increased sensitivity threshold of the hypothalamic-pituitary system to homeostatic inhibition as the main mechanism of ontogenesis and the development of age-related pathologies, including malignant tumors. Ongoing research upholds V.M. Dilman's 1970s ideas, which encompass hyperestrogenia in the premenopausal period, hyperadaptosis, and metabolic syndrome. The article also presents the work conducted under the guidance of V.M. Dilman on the development of anahormones and the use of biguanides to influence the hormonally and metabolically driven shifts that inevitably occur during aging. The aim is to prevent the emergence of pathological changes in all major homeostatic systems of the body during the aging process. Furthermore, it provides data indicating that even after V.M. Dilman's departure, L.M. Bershtein, who took over the laboratory, made a significant contribution to the development of oncoendocrinology by demonstrating that estrogens and glucose, in addition to their hormonal effects, can also exert genotoxic effects.

Keywords: oncoendocrinology; hormonal carcinogenesis; prevention of age-related pathology

For citation: Bershtein LM, Tsyrlina EV, Golubev AG. Development of oncoendocrinology at the N.N. Petrov NMRC of Oncology. Dedicated to V.M. Dilman. *Voprosy Onkologii*. 2023;69(6):1115–1126 (In Russ.). doi: 10.37469/0507-3758-2023-69-6-1115-1126

История создания лаборатории онкоэндокринологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России связана с именем Владимира Михайловича Дильмана. В 1958 г. в Ленинградский Институт онкологии АМН СССР в лабораторию профессора Н.В. Лазарева на должность ст. науч. сотр. был принят 33-летний канд. мед. наук Владимир Михайлович Дильман — последователь выдающегося Г.Ф. Ланга. Выделение эндокринологии в от-

дельную область медицины произошло в конце XIX – начале XX вв. Школа Г.Ф. Ланга в качестве одного из своих ответвлений сформировала эндокринологическое направление, которое достаточно долго курировал академик В.Г. Баранов, бывший руководителем кандидатской диссертации Владимира Михайловича. Эта диссертация 1955 г., озаглавленная «Материалы о происхождении климакса и роли возрастной перестройки в нарастании артериального давле-

ния, холестерина крови и веса тела», по своему названию, скорее, напоминала прикладное, чем теоретическое, исследование. Тем не менее она заложила начало той концепции, которую Владимир Михайлович разрабатывал на протяжении всей жизни. В более кратком и, в то же время в более определенном и четком, виде основные его идеи того времени были изложены в работе «О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров» (Труды Института физиологии им. акад. И.П. Павлова, 1958.7:326).

В Институте онкологии Владимир Михайлович приступил к налаживанию биологических и биохимических методов определения гормонов, которые в тот момент были достаточно сложными и трудоемкими. Если считать, что понятие «гормон» было введено в 1905 г., а выделение, описание и изучение гормонов началось в 20-х гг. XX в., Владимир Михайлович Дильман, родившийся в 1925 г. и начавший свою научную деятельность в 1949 г., должен быть отнесен к плеяде первых крупных ученых эндокринологов, которые создавали представление об эндокринологии как о науке. Причем, несмотря на то, что В.М. Дильман закончил ординатуру в ИЛМИ им И.П. Павлова на кафедре факультетской терапии, он начал свою деятельность в Институте онкологии наряду с консультативной клинической работой, с экспериментальных исследований, позволивших ему вести работы по изучению роли гормонов в онтогенезе и канцерогенезе.

Работы, которые выполнялись сначала в группе, руководимой В.М. Дильманом, а с переездом Института онкологии в 1965 г. в пос. Песочный, в организованной там лаборатории эндокринологии под его руководством, явились продолжением изучения возрастных изменений метаболических и гормональных параметров и связи этих изменений с формированием возрастной патологии, включая развитие злокачественных опухолей. Среди первых, а, скорее, и самым первым, Владимир Михайлович предсказал то, что стало краеугольным камнем современных теорий происхождения многих хронических возраст-ассоциированных заболеваний, подчеркнув инспирирующую роль повышения гипоталамического порога чувствительности к ингибирующему действию периферических гормонов в возникновении упомянутых болезней, т. е., по сути, о значимости нарастания резистентности «центров» к влиянию этих гормонов по мере старения. Отталкиваясь от исходных теоретических построений и продолжая совершенствовать их в дальнейшем, В.М. Дильман вошел в науку как автор онтогенетической модели развития и старения. Он сформулировал закон отклонения

гомеостаза, в соответствии с которым происходит трансформация программы развития организма в механизм «главных» болезней человека, и разработал представления о синдроме канкрофилии (механизме предрасположенности к возникновению злокачественных опухолей).

Несомненной заслугой В.М. Дильмана является сформулированный им элевационный механизм развития и старения и выделение в качестве главного звена этого механизма повышение гипоталамического порога к гомеостатическому торможению. Повышение порога к гомеостатическому торможению было выявлено во всех основных гомеостатических системах, что создавало в конечном итоге условия для развития основных неинфекционных болезней человека. Эти идеи, которые В.М. Дильман развивал на протяжении всей жизни, были изложены в ряде монографий [1, 2, 3, 4].

Отталкиваясь от исходных теоретических построений и продолжая совершенствовать их в дальнейшем, В.М. Дильман вошел в науку как автор онтогенетической модели развития и старения. Он сформулировал закон отклонения гомеостаза, в соответствии с которым происходит трансформация программы развития организма в механизм «главных» болезней человека, и разработал представления о синдроме канкрофилии (механизме предрасположенности к возникновению злокачественных опухолей). Надо отметить, что В.М. Дильман был одним из первых, кто описывал роль возраста и происходящих в онтогенезе гормональных изменений, в частности, в регуляторных сигналах гипоталамо-гипофизарной системы, в развитии основных неинфекционных болезней человека.

Главной особенностью этих заболеваний, к которым относятся злокачественные опухоли гормонозависимых органов, атеросклероз и связанная с ним сердечно-сосудистая патология, а также сахарный диабет 2 типа, является их развитие в процессе старения организма на фоне закономерно возникающих возрастных изменений в уровне, характере секреции гормонов и особенностей их рецепции. Определив гипоталамо-гипофизарные структуры как одно из основных звеньев, обеспечивающих интегральную регуляцию различных гомеостатических систем организма, Владимир Михайлович одним из первых предсказал то, что стало краеугольным камнем современных теорий происхождения многих хронических возраст-ассоциированных заболеваний, подчеркнув инспирирующую роль повышения гипоталамического порога чувствительности к ингибирующему действию периферических гормонов в возникновении упомянутых болезней, т. е., по сути, о значимости нарастания

резистентности «центров» к влиянию этих гормонов по мере старения [5].

Одним из основных направлений, над которым работали В.М. Дильман и его сотрудники, было изучение механизма возрастных изменений в системе репродуктивного гомеостата и создание модели развития климакса [1].

Показав, что развитие с возрастом репродуктивной системы может происходить только в условиях постоянного повышения порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению половыми гормонами, В.М. Дильман доказывал, что механизм климакса является продолжением механизма, который включает репродуктивную функцию. Постепенное повышение с возрастом порога чувствительности гипоталамуса к торможению и возникающее при этом увеличение продукции гонадотропинов сначала приводит к стимуляции яичников и становлению циклического функционирования репродуктивного гомеостата, а в дальнейшем этот же механизм лежит в основе нарушения в системе положительной обратной связи, появления ановуляторных циклов и затем полного выключения функции яичников.

В настоящее время не возникает сомнений в ведущей роли гипоталамуса в механизме включения репродуктивной функции [6], однако в отношении «выключения» репродуктивной функции единого мнения не существует. Вместе с тем накоплено достаточно данных, подтверждающих выдвинутую В.М. Дильманом гипотезу о первичности изменений гипоталамической регуляции репродуктивной функции в механизме ее выключения. Так, были подтверждены данные о постепенном увеличении с возрастом уровня гонадотропинов в крови у женщин. Основную причину этого увеличения В.М. Дильман усматривал в постепенном повышении порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическому торможению половыми гормонами. Эта точка зрения В.М. Дильмана получила подтверждение в экспериментальных и клинических исследованиях [7, 8, 9, 10, 11]. В одной из более поздних работ [12] показано, что нарушение механизмов обратной связи между гипоталамо-гипофизарной системой и эстрадиолом способствует становлению менструального цикла и затем прогрессированию репродуктивного старения независимо от недостаточности функции яичников. Если В.М. Дильман сформулировал свою точку зрения во многом гипотетически, то сегодня описана роль в процессе элевационного механизма находящихся в гипоталамусе рецепторов эстрадиола (RE1). В работе Klein и соавт. [11] с участием 12 молодых (20–24 лет) и 18 женщин среднего возраста (40–45 лет), показано, что женщины среднего возраста имели значительно

более высокие уровни ФСГ, несмотря на отсутствие снижения уровня эстрадиола, прогестерона и ингибина В. Это привело к укорочению фолликулярных стадий менструального цикла и ускорению развития и истощения фолликулов. Эти данные не только указывают на то, что нейроэндокринная дисфункция у репродуктивно стареющих женщин развивается независимо от явной дисфункции яичников, но и на то, что нейроэндокринная дисфункция может увеличивать скорость истощения фолликулов яичников. Повышение уровня эстрадиола в поздней лютеиновой и ранней фолликулярной фазах, сопровождающееся более низким уровнем прогестерона при персистирующих фолликулах, имело место не только в группе женщин молодого (18–35 лет), но и старшего (45–55 лет) возраста [13]. Отмеченное с возрастом [14] у женщин в лютеиновую фазу цикла повышение уровня эстрадиола и снижение уровня прогестерона и ингибина В могут быть ответственны за гиперплазию эндометрия. В обзоре JC Prior [15] повышение уровня эстрадиола в перименопаузе и снижение ингибина В связывают с повышением ФСГ в фолликулярной фазе, что приводит в результате к «эндогенной гиперстимуляции яичников». Положительная обратная связь эстрадиола с ЛГ также нарушается, пики ЛГ в середине цикла имеют низкочастотный характер и реже встречаются высокоамплитудные импульсы ЛГ. Одновременно в тканях может повышаться уровень рецепторов эстрадиола [16].

Ускоренное истощение фолликулов яичников является отличительной чертой репродуктивного старения человека, однако исследования на приматах и неprimатах подтверждают независимую роль гипоталамо-гипофизарной системы в инициации репродуктивного старения. Понимание дифференциальной роли яичников и гипоталамо-гипофизарной системы в переходе к менопаузе может обеспечить основу для разработки вмешательств, которые задерживают рост заболеваемости, связанный с менопаузой, и, таким образом, улучшают общее качество жизни стареющих женщин [17].

Опираясь на работы В.М. Дильмана, показатель гонадотропной активности (уровень концентрации ФСГ) у пациенток позднего репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла рассматривается его учениками как критерий для выбора адекватной гормонотерапии климактерических кровотечений [18].

Возможно нужно упомянуть неклассические фенолстероиды, исследование которых было налажено в лаборатории эндокринологии (А.Л. Ремезов, М.В. Павлова, Л.М. Берштейн) и позволила на первых этапах поиска примеров повышенной продукции эстрогенных гормонов определить ка-

чественные различия в их составе на фоне возрастной патологии. В.М. Дильман считал, что для механизма климакса характерно повышение гипоталамо-гипофизарной активности с последующим качественным изменением деятельности яичников, характеризующимся увеличением секреции фенолстероидов, которые были обозначены как «неклассические эстрогены». Подобные особенности в отношении деятельности яичников были отмечены у больных раком молочной железы (В.М. Дильман и М.В. Павлова, 1963) и раком тела матки (Л.М. Берштейн). В работе, которая по предложению В.М. Дильмана выполнялась Е.В. Цырлиной в лаборатории эндокринологии Парижского медицинского факультета (руководитель М.Ф. Jaule), также было показано наличие неклассических эстрогенов у пациентов с опухолями молочной железы с использованием для их определения метода газовой хроматографии.

Данные, полученные в отношении особенностей секреции с возрастом уровня половых гормонов, которые могут играть стимулирующую роль в соответствующих тканях мишенях и тем самым влиять на развитие рака молочной железы (РМЖ), эндометрия у женщин и рака простаты у мужчин [5], стало тематикой многих исследовательских работ, проводимых в лаборатории. Особенно большое значение повышение активности эстрогенных гормонов в предклимактерическом периоде имело, а скорее, и продолжает иметь, в плане изучения роли гормонов в процессах канцерогенеза и, в первую очередь, в развитии опухолей репродуктивных органов — РМЖ и рака тела матки (РТМ), в отношении которых продолжается получение новых доказательств [19, 20]. В монографии «Четыре модели медицины» [5] В.М. Дильман подчеркивает, что, наряду с прямым повреждающим действием различных физических и химических агентов, приводящих к генотоксическим повреждениям и трансформации клетки в опухолевую, важна также роль условий, способствующих процессам канцерогенеза. Среди этих условий он выделяет факторы, которые могут увеличивать пул делящихся клеток, что повышает вероятность генетических повреждений. В отношении репродуктивного гомеостата и его роли в генезе РТМ подчеркиваются такие факторы, которые связывали с повышением гипоталамического порога как предшествующие нарушения менструального цикла, позднее наступление менопаузы, нарушения в системе адаптационного гомеостата и высокая частота присутствия метаболического синдрома [4]. Проблемы гормонального канцерогенеза стали тематикой многих исследовательских работ, проводимых в лаборатории. В частности, при активном участии сотрудников

лаборатории (Л.М. Берштейн) разрабатывалось представление о 2 типах РТМ в зависимости от выраженности обнаруживаемых гормональных и метаболических сдвигов. Особенно выраженная связь с возрастом прослеживается при I типе [4, 19, 20], который наблюдается у 60–70 % больных и при котором помимо гиперэстрогении выявляются такие присущие пожилому возрасту нарушения как ожирение (жировая ткань является источником эстрогенных гормонов), сахарный диабет 2 типа и гипертоническая болезнь. Однако ряд более поздних исследований показали, что и при II типе рака эндометрия (РЭ), который характеризуется более агрессивным течением, также имеется связь с ожирением и диабетом [21, 22]. Роль ожирения в генезе повышения уровня эстрогенов в менопаузе описана в работе А.Т. Stefanska и соавт., которые показали, что при избыточном весе тела уровень эстрогенов в пременопаузе увеличивается. С ожирением связывают 57 % от всех случаев РЭ, зарегистрированных в США [23].

Роль ожирения в достаточно значимой продукции эстрогенов получила дополнительное доказательство в работе, в которой было показано, что уровень ФСГ тесно связан с резистентностью к инсулину, преддиабетом и диабетом у женщин в постменопаузе с нормальным или нарушенным уровнем глюкозы натощак. Снижение ФСГ в данном случае зависело от продукции эстрадиола и достоверно коррелировало с весом и индексом массы тела (ИМТ) [23, 24]. Как уже говорилось выше, канцерогенный эффект эстрогенов связывают с их способностью увеличивать пул делящихся клеток, но доказано, что при определенных условиях эстрогены могут оказывать и генетическое действие [20]. Может рассматриваться и такой феномен как относительная гиперэстрогения. Повышение ФСГ на фоне сниженной продукции ингибина В при одновременном нарушении овуляторного пика ЛГ по механизму положительной обратной связи, ведет к уменьшению продукции прогестерона и, как следствие, к относительному увеличению содержания в организме эстрогенных гормонов. Важно, что высказанная В.М. Дильманом идея о нарушении регуляторных взаимоотношений в период менопаузы способствует абсолютному и относительному повышению уровня эстрадиола, нашла подтверждение и в более поздних работах [16].

Большое значение в работах лаборатории придавалось системе адаптационного гомеостата. Гипоталамо-гипофизарно-адреналовая система включает в себя паравентрикулярное ядро гипоталамуса, в котором происходит секреция кортико-рилизинг гормона (КРГ) и аргинин вазопрессина, гипофиза, реагирующего на эти гормо-

ны и вырабатывающего адренокортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует выработку стероидов в коре надпочечника. Известно, что регуляция секреции АКТГ осуществляется по различным механизмам, среди которых могут быть выделены базальная продукция гормона, циркадный ритм его выделения и секреция АКТГ при стрессе. В отношении возрастных изменений секреции АКТГ в лаборатории было показано снижение чувствительности базальной секреции АКТГ к торможению дексаметазоном в эксперименте (М.Н. Остроумова) и на людях разного возраста при использовании «длинного» дексаметазонового теста (Е.В. Цырлина). Была проведена большая работа по выявлению связи индивидуальных различий в чувствительности к дексаметазону и показателями, характеризующими течение опухолевого процесса [25]. В результате был сделан вывод, что резистентность к ингибирующему действию дексаметазона положительно коррелировала с распространенностью опухолевого процесса и частотой тяжелых послеоперационных осложнений.

Кроме того, было показано, что существует в этой гомеостатической системе еще один вид нарушений — избыточная продукция гормонов надпочечников на стрессорную ситуацию у пациентов с возрастной патологией. В.М. Дильман пришел к выводу, что возрастные изменения в адапционном гомеостате формируют еще один вид патологии — «гиперадаптоз». Специфическим признаком гиперадаптоза является избыточная продукция надпочечниковых гормонов в ответ на стресс. Выявилось, что в снижении эффективности механизма саморегуляции имеет значение повышение влияния норадреналина на альфа-адренорецепторы, а также снижение уровня или функциональной активности дофамина и серотонина в нейроэндокринных структурах мозга. В результате применение бензодиазепиновых транквилизаторов, альфа-адреноблокаторов, а также антидепрессанта миансерина у пациентов с опухолями ободочной и прямой кишки улучшало результаты дексаметазонового теста и снижало частоту послеоперационных осложнений [26].

Высказанные В.М. Дильманом идеи, а также результаты экспериментальных и клинических исследований, полученные в лаборатории эндокринологии, находят подтверждение и в современных представлениях об особенностях регуляторных взаимоотношений в системе адапционного гомеостата. В частности, показано, что стрессорная реакция ГГА системы определяется в т. ч. и вазопрессинном, который имеет значение для секреции АКТГ в стрессовой ситуации, поскольку непосредственно воздействует на V1B-рецепторы гипофиза и синергично уси-

ливает эффекты гипоталамического кортикотропин-рилизинг гормона [27].

Важные результаты получены также в отношении роли длительного стресса. Как уже говорилось, нарушение регуляции в гипоталамо-адреналовой системе может идти несколькими путями. Один из таких путей — длительное повышение уровня гормонов надпочечников при хроническом стрессе, которое приводит к снижению чувствительности центров к действию глюкокортикоидов и создает длительное повышение уровня гормонов надпочечников, что может лежать в основе развития таких заболеваний как депрессия, патология сердечно-сосудистой системы, включая гипертоническую болезнь, метаболические нарушения, сахарный диабет и снижение иммунитета [28]. Кроме того, в результате снижения чувствительности рецепторов к периферическим сигналам нарушается циркадный ритм в продукции центральных и периферических гормонов. Считается, что длительное воздействие повышенного уровня глюкокортикоидных гормонов на различные органы и системы приводит к развитию гормональных и метаболических возрастных изменений. Таким образом, как и считал В.М. Дильман, выдвигая идею гиперадаптоза, что согласуется со взглядами других авторов [29, 30], сдвиги в состоянии адапционного гомеостата в процессе старения возникают под влиянием хронического стресса, приводящего к нарушениям в выработке гипоталамических, гипофизарных и надпочечниковых гормонов. Реализация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой регуляции является одним из ключевых механизмов программы онтогенеза.

Одним из главных направлений работ, проводимых в лаборатории под руководством В.М. Дильмана, было изучение роли комплексных изменений метаболизма в процессе старения и в развитии основных неинфекционных болезней человека. Эта проблема разрабатывалась В.М. Дильманом, начиная с конца 50-х гг. прошлого века, и только в 1981 г. М. Hanefeld и W. Leonhardt предложили случаи сочетания различных метаболических нарушений обозначить термином «метаболический синдром». В 1988 г. G. Reaven сочетание резистентности к инсулину, абдоминального ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии и ишемической болезни сердца предложил назвать «синдромом X», представляя его как комплекс симптомов, сочетание которых (инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, дислипидемия, висцеральное ожирение) формирует кардиоваскулярный риск, где повреждающее действие каждого из факторов взаимно усугубляется. Такая математическая комбинация обрекает врача на дискретное действие относительно каждого откло-

нения, что можно назвать «лечением анализов». Согласно концепции В.М. Дильмана нарушение системного контроля гомеостаза, т. е. метаболический синдром, является следствием повышения активности гипоталамического порога к тормозящему действию периферических сигналов, что с точки зрения системной биологии выглядит более логичным объяснением патогенеза «нормальной болезни» (термин, предложенный В.М. Дильманом для обозначения болезней, закономерно возникающих в процессе старения). Приоритетная роль В.М. Дильмана в создании понятия о метаболическом синдроме принята многими исследователями и, в частности, подчеркнута и в недавней работе Ю.Ш. Халимова и соавт. [30].

На основании представлений о едином элевационном механизме старения В.М. Дильман рассматривал и возрастные нарушения метаболического гомеостаза, включая ожирение, преддиабет и атеросклероз, считая их развитие следствием генетически запрограммированного повышения порога чувствительности гипоталамического центра насыщения к «глюкозному и инсулиновому сигналам». Причем ведущее значение в развитии метаболических нарушений придавалось инсулину. В регуляции системы энергетического гомеостаза, наряду с инсулином, ключевую роль играют, по мнению В.М. Дильмана, также гормон роста, глюкоза и жирные кислоты. По данным, полученным в лаборатории В.М. Дильмана, уже в среднем возрасте у людей наблюдается снижение чувствительности системы «гипоталамус-гормон роста» к ингибированию глюкозой, что, как считалось, приводило затем к снижению чувствительности к инсулину, увеличению уровня жирных кислот, которые в свою очередь вызывали с возрастом снижение в крови уровня гормона роста.

Гиперинсулинемию, один из ключевых звеньев возрастных метаболических нарушений, связывали с различными механизмами ее развития. Одной из причин считалось нарушение способности инсулина стимулировать метаболизм глюкозы в скелетных мышцах. Основываясь на центральном механизме развития метаболического синдрома, В.М. Дильман в качестве возможных центральных ключевых нарушений называл изменение чувствительности гормона роста к торможению глюкозой и уже упоминавшееся выше нарушение циркадной продукции АКТГ. Роль гипоталамо-гипофизарных изменений и, в частности, ритмической секреции АКТГ и СТГ, подчеркивается и более поздними работами [29, 31]. Основными параметрами метаболического синдрома являются изменения в системе метаболического гомеостаза, регулирующего аппетит и энергетическое обеспечение

функций организма. В результате с возрастом происходит нарастание содержания жира в теле, снижение чувствительности тканей к инсулину. Ожирение играет ведущую роль в развитии метаболического синдрома и связанной с ним патологии. Следует отметить, что помимо того, что адипоциты являются депо энергетических субстратов, в них вырабатывается более 12 гормонов, способных влиять на аппетит, ощущение насыщения и метаболизм. К этим гормонам относятся лептин, адипонектин [32]. В частности, лептин может влиять на гипоталамо-гипофизарно-адреналовую систему, снижая ее активность в отношении стимуляции глюконеогенеза, кроме того, лептин подавляет секрецию глюкагона.

Сегодня метаболический синдром определяется как гипертензия, дислипидемия (повышенный уровень триглицеридов и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности), инсулинорезистентность, гипергликемия и центральное ожирение [33]. Показано, что индивидуальный риск развития резистентности к инсулину и аспекты метаболического синдрома определяются также и генетическими факторами. Генетическую природу развития метаболического синдрома рассматривал и В.М. Дильман. Так, в рамках своей концепции развития элевационного механизма старения и возникновения основных неинфекционных болезней человека в книге «Четыре модели медицины» (1987) В.М. Дильман описывает следующие основные модели этого механизма — экологическую, генетическую, аккумуляционную и онтогенетическую. Признавая роль каждого из этих механизмов, он, тем не менее, подчеркивал, что, если речь идет об основных болезнях человека, то даже при запуске по разным моделям, основной причиной, определяющей развитие одних и тех же патологий, является то, что в конечном итоге их формирование идет по онтогенетической модели. Авторы, считающие, что генетические локусы играют важную роль в действии инсулина и метаболизме глюкозы, в то же время считают, что дальнейшая работа для определения функциональных взаимосвязей между генетическими вариантами и действием инсулина, учитывая, что на фенотипы (инсулинорезистентность и метаболический синдром) влияют образ жизни и факторы окружающей среды [33].

Следует упомянуть, что Владимир Михайлович Дильман ввел понятие «идеальной нормы», считая, что нормальными показателями содержания гормонов и метаболических параметров являются те их значения, которые имеются в возрасте 20–25 лет. В дальнейшем по мере старения наблюдаются все более выраженные отклонения от «нормы». В процессе приспособления организма к возникающим изменениям,

т. е. аллостаза, эти изменения становятся новой «нормой». С этих позиций в лечении метаболического синдрома и в настоящее время ничего не изменилось. Обоснование необходимости физической нагрузки, ограничения калорий и в некоторых случаях прием бигуанидов остается актуальным подходом к лечению поколения X. Говоря о только что упомянутых метаболических факторах, необходимо отметить, что Владимир Михайлович был и одним из первых исследователей, обратившим внимание на то, что комплекс последствий, ассоциированных с избыточной массой тела, нарушенной толерантностью к глюкозе, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и т.д. и есть та платформа, на которой формируются условия для развития некоторых форм сердечно-сосудистой патологии, а также других летальных заболеваний, включая злокачественные новообразования. Возможно, открытие синдрома «канкрофилии» было сделано В.М. Дильманом, благодаря более чем 30-летней работе в онкологическом институте.

Увлеченность идеей сводить причины возрастных изменений в организме к тому, что происходит в системе центральной нейроэндокринной регуляции, главным образом в гипоталамусе, и считать это прямым продолжением того, что происходит по ходу развития организма, скорее препятствовала, чем способствовала широкому признанию предложений Владимира Михайловича, которые он оформлял введением таких новых понятий как, например, метаболическая иммунодепрессия и канкрофилия. Но если отвлечься от философии, остается только удивляться тому, насколько внимание В.М. Дильмана к устойчивым комплексам взаимосвязанных изменений, а не к их отдельным компонентам позволило ему предвосхитить ряд тенденций, получающих растущее признание в настоящее время. В частности, «сменой парадигмы» сейчас объявляется сдвиг внимания от накопления мутаций в клетках к изменениям условий существования клеток как главной причины возрастного нарастания частоты онкологических проблем при старении [34]. Но возрастные изменения внутренней среды организма, как это назвал бы сам В.М. Дильман, все больше приближает ее к тому, что получило общепринятое обозначение «метаболический синдром», частота случаев выявления которого в полном объеме при старении растет. Если сопоставить признаки метаболического синдрома и того, что В.М. Дильман обозначил как «канкрофилия», нельзя не признать их практически полное совпадение. С метаболическим синдромом общепринято связывать метаболические (диабет типа II) и сердечно-сосудистые проблемы. Связь онкологических проблем с ним привлекала от-

носительно мало внимания, хотя она (с канкрофилией по терминологии В.М. Дильмана) была обозначена в результатах исследований, проведенных в лаборатории эндокринологии еще в 1970-80-х гг. Тогда же были выдвинуты соображения об общности факторов патогенеза новообразований и атеросклеротических поражений сосудов, остающихся актуальными по сей день [35, 36], хотя, как это стало обычным, без должной атрибуции.

Важное значение в процессах канцерогенеза помимо усиленной пролиферации В.М. Дильман придает снижению иммунитета и нарушению механизмов репарации ДНК. К снижению иммунитета, согласно полученным данным, приводят закономерно возникающие в процессе старения метаболические сдвиги. В качестве механизма, по которому канкрофилия может способствовать канцерогенезу, В.М. Дильман считал подавление клеточного иммунитета, главным образом в результате гиперлипидемии. Существование этого явления, обозначенного им как «метаболическая иммунодепрессия», было подтверждено в экспериментах и клинических исследованиях с использованием таких интегральных тестов как бласттрансформация лимфоцитов поликлональными митогенами, розеткообразование и кожная гиперчувствительность замедленного типа [37]. Надо, однако, признать, что 40 лет назад в сравнении с настоящим временем об организации иммунной системы с учетом существования таких типов клеток, как естественные киллеры и дендритные клетки, было известно слишком мало для того, чтобы формулировать ее взаимосвязи с системным метаболизмом в терминах, принятых в настоящее время. Тем не менее, В.М. Дильман был одним из первых, кто поставил задачу определить степень и механизмы зависимости иммунитета от системного метаболизма. Эта тема привлекает растущее внимание [38].

Исходя из представлений об элевационном механизме старения и развития возрастной патологии, В.М. Дильман выдвигал различные идеи по разработке средств возможного «воздействия на главные неинфекционные болезни человека». Среди первых работ в этом плане были исследования по разделению гормонального эффекта и антигенных свойств за счет модификации структуры гормонов. Исследования велись с хорионическим гормоном, гонадотропинами, тиреотропным гормоном, пролактином и гормоном роста. Снижение гормонального эффекта инактивированных гонадотропинов было подтверждено в эксперименте на крысах с трансплантированными в селезенку яичниками (В.М. Дильман и Л.П. Блок, 1962). Явление конкуренции получено со следующими анагормонами: аце-

тилированным и иодированным соматотропном человека (В.М. Дильман и И.Г. Ковалева, 1964), меланоцитостимулирующим гормоном, обработанным экстрактом из воробейника (по меланоформному действию — В.М. Дильман и Л.Н. Симановский, 1962), ацетилованным экзофтальмическим гормоном (Е.Е. Лиманова, Л.Н. Буловская). С целью снижения развивающихся с возрастом изменений в системе адаптационного гомеостата было рекомендовано назначение транквилизаторов, торможение секреции пролактина дофаминомиметиками, назначение антидепрессантов при выявлении депрессивных состояний, применение феназепам у онкологических больных. Наиболее успешным было разработанное на основании характерных возрастных изменений метаболизма воздействие на инсулинорезистентность, углеводный и липидный обмены. Как ныне признается (и это утверждалось и В.М. Дильманом), противодействие распространению диабета и ожирения должно быть частью комплекса мер, направленных на предупреждение и устранение хронических неинфекционных заболеваний вне зависимости от того, объясняется ли их возникновение образом жизни, генетическими факторами или теми механизмами, которые составляют основу онтогенетической программы развития возрастной патологии и тесно смыкаются с состоянием эндокринной системы и обмена веществ.

Среди факторов, определяющих развитие самой канкрофилии (метаболического синдрома) В.М. Дильман считал снижение толерантности к глюкозе. Корреляции между показателями толерантности и риском развития раковых опухолей выявлены в эпидемиологических исследованиях, а фактором этой связи может быть не столько гиперинсулинемия, связанная с гипергликемией, сколько сама глюкоза, ее доступность для клеток и их экспозиция действию ее линейной формы.

Догадки о роли глюкозы в канцерогенезе легли в основу одной из наиболее успешных идей В.М. Дильмана — воздействовать на возрастные изменения метаболизма, применяя препараты бигуаниды (буформин и метформин). Эффективность данных воздействий была показана в экспериментальных исследованиях на мышах и крысах. В 1974 г. Владимир Михайлович впервые показал, что 1-фенилэтилбигуанид (фенформин, ПФ) подавляет канцерогенез молочных желез, индуцированный 7,12-диметилбенз(а)антраценом, у самок крыс [39]. Затем в нескольких работах сообщались данные о способности антидиабетических бигуанидов предотвращать химически и радиационно-индуцированный канцерогенез в толстой кишке, почках, нервной системе, лимфоидных и мягких тканях у грызунов [4].

В большинстве случаев (86 %) введение антидиабетических бигуанидов подавляло канцерогенез (снижало частоту возникновения и количество или размер опухолей, ингибировало их метастатический потенциал, увеличивало латентный период опухоли или скорость дифференцировки) [40].

Добавим, что использование гиполипидемического препарата клофибрата и/или антидиабетических бигуанидов метформина и фенформина для нормализации таких метаболических нарушений приводило, по данным сотрудников В.М. Дильмана, к улучшению у пациентов результатов кожных иммунологических тестов и к усилению пролиферативного ответа лимфоцитов (реакции бласттрансформации) на фитогемагглютинин, а также к ряду иных положительных сдвигов. Анализ современной литературы о влиянии жирных кислот, липопротеидов, холестерина и гипергликемии на активность иммунокомпетентных клеток и о механизмах действия гиполипидемических средств и бигуанидов на организм подтверждает вывод о том, что метаболические факторы, действие которых ослабляется перечисленными выше препаратами, в состоянии нарушать функции иммунной системы, а нивелирование (ослабление) действия этих факторов под влиянием упомянутых средств (в частности, антидиабетических бигуанидов) может, по крайней мере, в части случаев замедлять развитие возрастной патологии, включая онкологическую заболеваемость. Справедливость такого взгляда, помимо публикаций, вышедших из лаборатории В.М. Дильмана, которые ныне (хотя и не всегда) достаточно активно цитируются, подтверждают современные работы [36, 41].

В клинических условиях акцент делался на онкологических больных и больных с диагнозом атеросклероза, следуя идее о том, что при атеросклерозе и раке эндокринно-обменные нарушения (снижение толерантности к глюкозе, гиперинсулинемия, гиперлипидемия и так далее) могут рассматриваться как проявление интенсифицированного старения и как необходимое условие, ведущее к развитию метаболической иммунодепрессии [4]. Та же идея использовалась в работе с метформином, проводившейся совместно с ленинградским ГИДУВом (МАПО) [42], неоднократно обсуждалась в публикациях М.В. Благосклонного [43] и была одним из оснований для исследования метформина в экспериментальной онкологии [40].

Следует напомнить, что развитие основных неинфекционных заболеваний связано не только со старением, но и с рядом других, более ранних этапов онтогенеза [44], в ходе которых антидиабетические бигуаниды находили и находят применение [45].



Лаборатория эндокринологии, 1980 г.



Лаборатория онкоэндокринологии, 2015 г.

С 1991 г. лабораторию возглавил д-р мед. наук, проф. Лев Михайлович Берштейн. Под его руководством лаборатория эндокринологии продолжила активное развитие. Она была переименована в «Лабораторию онкоэндокринологии», и в ее составе было создано клиническое подразделение «Лаборатория эндокринологии», которая обеспечивала консультативную врачебную работу эндокринологов в стационаре и в поликлинике института. Было продолжено развитие методической базы, помимо ИФА методов исследования основных гормонов и маркеров опухолей гормонозависимых органов, был налажен радиолигандный метод определения уровня рецепторов стероидных гормонов в опухолях молочной железы и эндометрия. По инициативе Льва Михайловича были внедрены метод «комет», позволявший оценить степень повреждения ДНК в мононуклеарах периферической крови, что, как это доказано, отражает генотоксические процессы, происходящие в соматических и опухолевых клетках, а также метод определения вязкости мембран эритроцитов, который использовался как дополнительный критерий в оценке гормонозависимости опухолей молочной железы.

В исследованиях лаборатории работы по изучению общего эндокринного дисбаланса гомеостатических систем были продолжены

в рамках изучения субклеточных механизмов ДНК-повреждающих действий гормонов и их дериватов. Исходя из принятой концепции о двух типах гормонального канцерогенеза — промоторного и генотоксического, из которых первый тип реализуется в процессе физиологического эффекта гормонов, приводящего к усиленной пролиферации тканей мишеней, что может сопровождаться и появлением мутации, а второй — генотоксический, при котором гормоны или их метаболиты ведут себя как истинные канцерогены. Работы лаборатории под руководством Л.М. Берштейна были сосредоточены на генотоксическом эффекте эстрогенов. Считается, что повреждение ДНК, приводящее к канцерогенному эффекту, происходит при превращении этих гормонов в катехолэстрогены и их метаболиты в процессе свободнорадикальных реакций. Катехолэстрогены обладают наиболее выраженным генотоксическим эффектом. Было показано, что связь усиления процессов канцерогенеза в сочетании с процессом старения организма может объясняться тем, что с возрастом ослабевает гормональное и усиливается генотоксическое влияние эстрогенов. Этот эффект был описан Л.М. Берштейном как «феномен переключения эстрогенного эффекта». На основании разработанных представлений были предложены принципы профилактики развития опухоли за счет воздействия на генотоксический, а не только на гормональный эффект эстрогенов. Большое внимание также было уделено внегонадной продукции эстрогенной стимуляции в период угасания овариальной функции.

Продолжены работы по изучению роли глюкозы и инсулинорезистентности в генезе опухолей репродуктивной системы. Была высказана мысль, что глюкоза может оказывать токсическое воздействие на многие периферические ткани, реализуемое, в частности, в период постпрандиальной гипергликемии. Образующиеся при этом гликозилированные соединения и аутивные формы кислорода рассматриваются как элемент биохимического старения, включая процессы нейросекреции и генотоксичности. Приводя понятие «джокерной функции глюкозы», Л.М. Берштейн показывает, что углеводные нарушения могут рассматриваться как с позиций чисто эндокринных нарушений на уровне организма (гипергликемия, инсулинорезистентность), так и их генотоксического эффекта.

Таким образом, в лаборатории было продолжено развитие эндокринологической онкологии. Разрабатывались новые концепции гормонального канцерогенеза, феномена переключения эстрогенного эффекта и адаптационной сверхчувствительности к эстрогенам, а также пред-

ставления о «джокерной функции глюкозы» как процесса, связанного с развитием гормонозависимых опухолей и других основных неинфекционных заболеваний человека. На основе представленных в последние годы механизмов гормонального канцерогенеза в период с 2000 г. по настоящее время в лаборатории занимались изучением связи сахарного диабета с развитием злокачественных опухолей. Интерес к молекулярному уровню исследования действия гормонов и их метаболитов привел к тому, что в лаборатории появилась активная группа молодых исследователей, занимающихся ролью мРНК и лизосом в диагностике и возможном транспорте противоопухолевых препаратов. Настоящее название подразделения — «Лаборатория субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии». Существенно снизилось число сотрудников, занимающихся эндокринологией, но разработанные под руководством Владимира Михайловича Дильмана и Льва Михайловича Берштейна представления о роли гормонов в генезе основных неинфекционных болезней, включая злокачественные опухоли, изложенные во многих публикациях и, в частности, в монографиях В.М. Дильмана «Эндокринологическая онкология» (1982) и Л.М. Берштейна «Онкоэндокринология» (2004), приняты медицинским сообществом. Широко используется метаболическая реабилитация онкологических больных, профилактика гипердаптоза и предклимактерической гиперэстрогении. Доказательством этому служат в т. ч. и 57 кандидатских и 8 докторских диссертаций, выполненных под руководством В.М. Дильмана и Л.М. Берштейна при участии сотрудников лаборатории с 1966 по 2019 гг.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest in the article.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в написание статьи.

Authors' contributions

All authors contributed equally to the article.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дильман В.М. О возрастном повышении деятельности некоторых гипоталамических центров. Труды Института физиологии им. акад. И.П. Павлова. 1958;7:326 [Dilman VM. On the age-related increase in the activity of some hypothalamic centres. Proceedings of the I.P. Pavlov Institute of Physiology. 1958;7:326 (In Russ.)].
2. Дильман В.М. Старение, климакс и рак. Л. Медицина. 1968:328 [Dilman VM. Aging, menopause and cancer. L. Medicine. 1968:328 (In Russ.)].
3. Dilman VM. The law of deviation of homeostasis and diseases of aging. Boston: J. Wright PSG Inc. 1981:380.
4. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Руководство для врачей. Изд. 2-е. Л. Медицина. 1983:408 [Dilman VM. Endocrinological oncology. A guide for doctors. 2nd ed. L. Medicine. 1983:408 (In Russ.)].
5. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Л. Медицина. 1987:288 [Dilman VM. Four models of medicine. L. Medicine. 1987:288 (In Russ.)].
6. Dilman VM. Age-associated elevation of hypothalamic, threshold to feedback control, and its role in development, ageing, and disease. Lancet. 1971;1(7711):1211-9. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(71\)91721-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(71)91721-1).
7. Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update. Maturitas. 2010;67(1):34-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.016>.
8. Muta K, Kato K, Akamine Y, et al. Age-related changes in the feedback regulation of gonadotrophin secretion by sex steroids in men. Acta Endocrinol (Copenh). 1981;96(2):154-62. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0960154>.
9. Veldhuis JD, Keenan DM, Liu PY, et al. The aging male hypothalamic-pituitary-gonadal axis: pulsatility and feedback. Mol Cell Endocrinol. 2009;299(1):14-22. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2008.09.005>.
10. Hall JE. Endocrinology of the menopause. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015;44(3):485-96. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.010>.
11. Brann DW, Dhandapani K, Wakade C, et al. Neurotrophic and neuroprotective actions of estrogen: basic mechanisms and clinical implications. Steroids. 2007;72(5):381-405. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2007.02.003>.
12. Klein NA, Battaglia DE, Fujimoto VY, et al. Reproductive aging: accelerated ovarian follicular development associated with a monotropic follicle-stimulating hormone rise in normal older women. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(3):1038-45. <https://doi.org/10.1210/jcem.81.3.8772573>.
13. Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: An update. Maturitas. 2010;67(1):34-8. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.04.016>.
14. Vanden Brink H, Robertson DM, Lim H, et al. Associations between antral ovarian follicle dynamics and hormone production throughout the menstrual cycle as women age. J Clin Endocrinol Metab. 2015;100(12):4553-62. <https://doi.org/10.1210/jc.2015-2643>.
15. Prior JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. Endocrine. 2005;26(3):297-300. <https://doi.org/10.1385/ENDO:26:3:297>.
16. Baerwald A, Vanden Brink H, Hunter C, et al. Age-related changes in luteal dynamics: preliminary associations with antral follicular dynamics and hormone production during the human menstrual cycle. Menopause. 2018;25(4):399-407. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000001021>.
17. Prior JC. Ovarian aging and the perimenopausal transition: the paradox of endogenous ovarian hyperstimulation. Endocrine. 2005;26(3):297-300. <https://doi.org/10.1385/ENDO:26:3:297>.
18. Вишневецкий А.С. Гиперпластический синдром в гинекологии. Издательство: ГЭОТАР-Медиа. 2018:192

- [Vishnevsky AS. Hyperplastic syndrome in gynecology. Publisher: Publishing group «GEOTAR-Media». 2018:192 (In Russ.)].
19. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(4):220-41. <https://doi.org/10.3322/caac.21149>.
 20. Берштейн Л.М. Гормональный канцерогенез. СПб, Наука. 2000:199 [Berstein LM. Hormonal carcinogenesis. St. Petersburg, Nauka. 2000:199 (In Russ.)].
 21. Setiawan VW, Yang HP, Pike MC, et al. Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol*. 2013;31(20):2607-18. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.48.2596>.
 22. Onstad MA, Schmandt RE, Lu KH. Addressing the role of obesity in endometrial cancer risk, prevention, and treatment. *J Clin Oncol*. 2016;34(35):4225-4230. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.69.4638>.
 23. Stefanska A, Cembrowska P, Kubacka J, et al. Gonadotropins and their association with the risk of prediabetes and type 2 diabetes in middle-aged postmenopausal women. *Dis Markers*. 2019;2019:2384069. <https://doi.org/10.1155/2019/2384069>.
 24. Malacara JM, Fajardo ME, Nava LE. Gonadotropins at menopause: the influence of obesity, insulin resistance, and estrogens. *Steroids*. 2001;66(7):559-67. [https://doi.org/10.1016/s0039-128x\(00\)00223-3](https://doi.org/10.1016/s0039-128x(00)00223-3).
 25. Остроумова М.Н., Симонов Н.Н. Резистентность к ингибирующему действию дексаметазона и риск послеоперационных осложнений у больных раком ободочной и прямой кишки. *Вопросы онкологии*. 1981;4:48-52 [Ostroumova MN, Simonov NN. Resistance to the inhibiting action of dexamethasone and the risk of post-operative complications in colonic and rectal cancer. *Voprosy Onkologii*. 1981;4:48-52 (In Russ.)].
 26. Нуллер Ю.Л., Остроумова М.Н. Нарушение гомеостатической регуляции функции надпочечников у больных эндогенной депрессией. *Журнал невропатологии и психиатрии*. 1978;3:381-385 [Nuller YL, Ostroumova MN. Disruption of the homeostatic regulation of adrenal. function in endogenous depression. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1978;3:381-5 (In Russ.)].
 27. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. *Stress*. 2017;20(5):476-94. <https://doi.org/10.1080/10253890.2017.1369523>.
 28. Gaffey AE, Bergeman CS, Clark LA, et al. Aging and the HPA axis: Stress and resilience in older adults. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;68:928-45. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.036>.
 29. Xiong F, Zhang L. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in developmental programming of health and disease. *Front Neuroendocrinol*. 2013;34(1):27-46. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2012.11.002>.
 30. Халимов Ю.Ш., Баранова Е.И., Беляева О.Д., Беркович О.А. Метаболический синдром: развитие идей Д.Д. Плетнева и Г.Ф. Ланга. *Пульмонология*. 2022;32(2, Прил.):13-21 [Khalimov YuSh, Baranova EI, Belyaeva OD, Berkovich OA. Metabolic syndrome: Development of D.D.Pletnev's and G.F.Lang's ideas. *Pulmonologiya*. 2022;32(2):13-21 (In Russ.)]. <http://dx.doi.org/10.18093/0869-0189-2022-32-2s-13-21>.
 31. Sharma R, Kopchick JJ, Puri V, et al. Effect of growth hormone on insulin signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2020;518:111038. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2020.111038>.
 32. Adamczak M, Wiecek A. The adipose tissue as an endocrine organ. *Semin Nephrol*. 2013;33(1):2-13. <http://dx.doi.org/10.1016/j.semnephrol.2012.12.008>.
 33. Brown AE, Walker M. Genetics of Insulin Resistance and the Metabolic Syndrome. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(8):75. <http://dx.doi.org/10.1007/s11886-016-0755-4>.
 34. Rozhok A, DeGregori J. A generalized theory of age-dependent carcinogenesis. *eLife*. 2019;8:e39950. <http://dx.doi.org/10.7554/eLife.39950>.
 35. Tapia-Vieyra J.V., et al. Atherosclerosis and Cancer; A Resemblance with Far-reaching Implications. *Archives of Medical Research*. 2017;48(1):12-26. doi. 10.1016/j.arcmed.2017.03.005.
 36. Tapia-Vieyra JV, Delgado-Coello B, Mas-Oliva J. Atherosclerosis and cancer; a resemblance with far-reaching implications. *Archives of medical research*. 2017;48(1):12-26. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2017.03.005>.
 37. Golubev AG, Revskoy SYu. Metabolic immunodepression revisited. In: *Hormones, age and cancer*. Ed. by LM Berstein. N.N. Petrov Research Institute of Oncology. Nauka. 2005:170-185.
 38. Mogilenko DA, Sergushichev A, Artyomov MN. Systems immunology approaches to metabolism. *Annual review of immunology*. 2023;41(1):317-42. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-immunol-101220-031513>.
 39. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Забежинский М.А., Александров В.А. Влияние фенформина на индукцию опухолей молочных желез у крыс. *Вопр. онкол*. 1974;9:94-98 [Dilman VM, Bershtein LM, Zabezhinsky MA, Alexandrov VA. Effect of phenformin on induction of breast tumors in rats. *Vopr Onkol*. 1974;9:94-98 (In Russ.)].
 40. Анисимов В.Н., Попович И.Г., Егормин П.А., и др. Перспективы применения антидиабетических бигуанидов для профилактики и лечения рака: результаты доклинических испытаний. *Вопр. онкол*. 2016;62(2):234-244 [Anisimov VN, Popovich IG, Egormin PA, et al. Prospects of use of antidiabetic biguanides for cancer prevention and treatment: results of preclinical studies. *Vopr Onkol*. 2016;62(2):234-44 (In Russ.)].
 41. Duran-Ortiz S, List EO, Basu R, et al. Extending lifespan by modulating the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis: coming of age. *Pituitary*. 2021;24(3):438-56. <http://dx.doi.org/10.1007/s11102-020-01117-0>.
 42. Дильман В.М., Берштейн Л.М., Бобров Ю.Ф., и др. Метформин как средство оценки роли эндокринно-обменных нарушений в возрастном снижении иммунитета. *Физиология человека*. 1981;7(3):357-359 [Dilman VM, Berstein LM, Bobrov YuF, et al. Metformin as a means of assessing the role of endocrine-metabolic disorders in the age-related decrease in immunity. *Human Physiology*. 1981;7(3):357-9 (In Russ.)].
 43. Blagosklonny MV. Disease or not, aging is easily treatable. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(11):3067-3078. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.101647>.
 44. Берштейн Л.М. Взаимоотношения рака гормонально зависимых тканей и других основных неинфекционных заболеваний: возрастной аспект. *Успехи геронтол*. 2009;22(2):269-281 [Berstein LM. Interrelations of cancer of hormone dependent tissues and other non-infectious diseases: aging aspect. *Adv Gerontol*. 2009;22(2):269-81 (In Russ.)].
 45. Gray SG, McGuire TM, Cohen N, et al. The emerging role of metformin in gestational diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):765-772. <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12893>.

Поступила в редакцию 30.06.2023
 Прошла рецензирование 28.07.2023
 Принята в печать 31.08.2023

Сведения об авторах

Берштейн Лев Михайлович / Bershtein Lev Mikhailovich / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5112-3372>,
SPIN-код: 2265-6757.

Цырлина Евгения Владимировна / Tsyrlina Evgenia Vladimirovna / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0882-6697>, SPIN-код: 8 007-8528.

Голубев Алексей Георгиевич / Golubev Alexei Georgievitch / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2129-620>.