

Н.В. Юнусова^{1,2}, И.В. Кондакова¹, С.Г. Афанасьев¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, А.Л. Чернышова^{1,2}

Ассоциированные с метаболическим синдромом злокачественные новообразования: особенности экспрессии транскрипционных и ростовых факторов

¹Томский НИМЦ,

²Сибирский Государственный Медицинский Университет, Томск

Выяснение патогенетических особенностей злокачественных новообразований, ассоциированных с метаболическим синдромом (МС) представляет актуальность вследствие значительной распространенности таких опухолей. Исследования механизмов вовлеченности компонентов МС в патогенез рака целесообразно дополнить изучением ряда транскрипционных и ростовых факторов, ассоциированных с энергетическим дисбалансом клетки и вовлеченных в процессы пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, клеточной подвижности и воспаления. Необходимы дополнительные исследования с целью выявления наиболее перспективных молекулярных мишеней для таргетной терапии злокачественных новообразований, ассоциированных с МС, с целью увеличения продолжительности и качества жизни данной категории больных.

Ключевые слова: метаболический синдром, рак, транскрипционные и ростовые факторы

Метаболический синдром и злокачественные новообразования (этнические факторы, половые особенности)

Метаболический синдром (МС) в настоящее время является актуальной мировой медико-социальной проблемой. Это обусловлено широким распространением данного симптомокомплекса в популяции [5, 13, 60]. Метаболический синдром является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, нарушений углеводного обмена, патологии репродуктивной системы. Это приводит к тяжелым сопутствующим заболеваниям, снижению трудоспособности и сокращению продолжительности жизни больных. В 2005 году International Diabetes Federation (IDF) определила единые критерии постановки диагноза «метаболический синдром». Согласно рекомендациям IDF, обязательным критерием МС является центральное (абдоминальное) ожирение (окружность талии более 94 см для мужчин и более 80 см для женщин — у европеоидной

расы) в сочетании как минимум с двумя из следующих 4 факторов:

– повышением триглицеридов более 1,7 ммоль/л или применением препаратов против дислипидемии;

– снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,03 ммоль/л у мужчин и менее 1,29 ммоль/л у женщин или специфическим лечением;

– повышением артериального давления: систолического более 130 мм рт. ст. или диастолического более 85 мм рт. ст. (или антигипертензивной терапией);

– повышением глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или с ранее выявленным сахарным диабетом II типа [9, 56].

Помимо исследования основных диагностических критериев, IDF Consensus Group рекомендует исследование дополнительных метаболических параметров, ассоциированных с МС, в их числе: оценка нарушения распределения жировой ткани (распределение общего жира, распределение центрального жира, биомаркеры жировой ткани: лептин, адипонектин, содержание жира в печени); атерогенная дислипидемия (апопротеин В, не-ЛПВП, мелкие частицы липопротеидов низкой плотности), дисгликемия; инсулинорезистентность (уровень инсулина/проинсулина натощак, HOMA-IR, IP по минимальной модели Бергмана), М-объем (клемп-метод)); сосудистые нарушения, связанные с повышением артериального давления (исследование эндотелиальной дисфункции, микроальбуминурия); провоспалительный статус (повышенный С-реактивный белок, повышенные воспалительные цитокины — фактор некроза опухолей, интерлейкин-6); протромботический статус (фибринолитические факторы, тканевый активатор плазминогена и т.д.), факторы свертывания (фибриноген и т.д.). Исследование этих факторов позволит со временем модифицировать диагностические критерии МС, а также предоставит дополнительные клинические данные по различным этническим группам [5, 6].

В литературе активно обсуждаются не только кардиологические риски, связанные с репродуктивным здоровьем, но и онкологические риски МС [1, 2, 4, 24, 40, 41, 47, 60]. В мета-анализе исследования К. Esposito et al. (2012) было показано, что МС ассоциирован с некоторыми типами рака. Эти ассоциации были более выражены для женщин (рак эндометрия, постменопаузальный рак молочной железы, колоректальный рак). Однако и для мужчин были выявлены статистически значимые ассоциации МС с раком печени, колоректальным раком и раком мочевого пузыря [16]. В более поздних эпидемиологических исследованиях преимущественно на азиатских популяциях выявлена связь МС с развитием желчекаменной болезни и рака желчевыводящих путей [24, 40, 47].

Механизмы вовлеченности компонентов метаболического синдрома в патогенез злокачественных новообразований

Некоторые патогенетические аспекты вовлеченности МС в канцерогенез исследованы широко. Это такие факторы как гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, гипергликемия, часто наблюдаемая гиперэстрогемия, гиперлептинемия, снижение уровня гормона жировой ткани адипонектина. Все эти факторы вовлечены в пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, клеточную подвижность, повреждение молекулы ДНК активными формами кислорода вследствие избытка глюкозы (рис. 1) [1, 12, 60]. Имеющиеся данные литературы позволяют полагать, что влияние МС на опухолевые клетки опосредуется также через активацию/инактивацию экспрессии ростовых и транскрипционных факторов, что в комплексе обуславливает активацию или ингибирование множества сигнальных путей, ответственных за процессы пролиферации, апоптоза, неоангиогенеза, клеточную подвижность и адгезию, формирование инвазивного потенциала [1, 10]. При наличии МС формируется комплекс гормонально-метаболических нарушений, включающий гипергликемию, гипертриглицеридемию, гиперхолестеринемию, гиперинсулинемию, гиперлептинемия, снижение уровня сывороточного адипонектина и другие нарушения. Причем в отношении экспрессии ростовых факторов и ряда транскрипционных факторов, по-видимому, наиболее значимы изменения сывороточного и тканевого уровней лептина и адипонектина и их рецепторов (Ob-Ra, Ob-Rb, AdipoR1, AdipoR2) у больных с МС [11, 17, 22, 25, 46, 56].

Изменения экспрессии транскрипционных и ростовых факторов в периферических тканях и опухолевой ткани при наличии метаболического синдрома. Роль гормонов жировой ткани леп-

тина и адипонектина в регуляции экспрессии транскрипционных и ростовых факторов

На примерах экспериментальных генетических и негенетических моделей МС, на моделях, вовлекающих лабораторных животных для изучения нарушений баланса клеточной энергии были выявлены изменения экспрессии некоторых транскрипционных и ростовых факторов в различных тканях [10, 14, 23, 28, 35, 45]. Выявленный спектр транскрипционных факторов включал АМФ-активированную протеинкиназу (АМРК), белок, связывающий стерол регуляторные элементы-1 (SREBP-1), семейство рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом (PPARs), STAT3, NF- κ B, HIF1 α . Жировая ткань традиционно является источником провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, TNF α), что приводит к активации NF- κ B и HIF1 α в периферических тканях [9, 10, 27].

С использованием клеточных культур колоректального рака, рака молочной железы, рака простаты и эндометрия, неопухолевых клеточных линий было изучено влияние важнейших гормонов жировой ткани лептина и адипонектина на экспрессию транскрипционных и ростовых факторов в опухолях [8, 11, 17, 22, 25, 38, 46, 48]. Спектр выявленных транскрипционных факторов включал АМРК, SREBP-1, PPAR α , STAT3, NF- κ B, HIF1 α , ER α . В этом контексте наиболее часто упоминались фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор (VEGF, VEGFR1), инсулиноподобные факторы роста и связывающие их белки (IGF-I, IGF-II, IGF-BPs), а также рецептор инсулиноподобного фактора роста I типа — IGF-IR [32, 44, 48, 49, 58, 59].

В настоящее время адипонектин охарактеризован не только как инсулинсенситизирующий, антидиабетический и анти-атеросклеротический агент, но и как белок с противовоспалительной, антиангиогенной, антипролиферативной активностью, активирующий ряд внутриклеточных каскадов, вовлеченных в индукцию апоптоза клетки, а также как даун-регулятор циклооксигеназы 2 [50, 51, 53, 56]. В то же время на клеточных линиях эндометриального и колоректального рака были получены сходные данные о лептин-индуцированной пролиферации, инвазии, избыточной клеточной подвижности с формированием ламеллоподий и индуцировании апоптоза через множественные сигнальные пути, в том числе и через активацию PI3K/Akt/mTOR, важнейшего пути, активирующегося при связывании IGFs со своим рецептором [17, 49, 50, 53]. Получены данные также об ингибировании значительной части этих эффектов адипонектином [38].

АМРК — протеиновый комплекс, состоящий из каталитической α субъединицы и регулятор-

ных β и γ субъединиц. Активация данного комплекса в условиях стресса значительно ускоряет катаболические процессы, фермент является ключевым регулятором клеточного энергетического баланса, регулирует соотношение АМФ и АТФ в клетке и рассматривается в качестве транскрипционного фактора. Показано, что адипонектин подавляет пролиферацию раковых клеток толстой кишки через AdipoR1- и AdipoR2- опосредованную активацию АМПК [22]. На клеточных линиях показано, что адипонектин подавляет экспрессию белка, связывающего стерол регуляторные элементы-1 (SREBP-1), который в настоящее время рассматривается как важнейших липогенный транскрипционный фактор, вовлеченный в патогенез колоректального рака и рака эндометрия [46, 51]. SREBP-1 является главным транскрипционным фактором, который регулирует экспрессию генов липидогенеза *de novo* и гликолиза [15]. Активированный SREBP-1 увеличивает экспрессию генов липогенных ферментов, важнейшими из которых являются ацетил СоА карбоксилаза и синтаза жирных кислот. Уровень SREBP-1 значительно повышен в тканях у животных с признаками ожирения и МС. Показано, что активация этого фактора ведет к накоплению липидов в печени и почках на экспериментальных моделях ожирения и сахарного диабета II типа [15, 28, 45]. Кроме того, показано, что SREBP-1 вовлечен в регуляцию синтеза гликогена и экспрессию генов глюконеогенеза в печени мышей [42]. Ингибирование SREBP-1 как транскрипционного фактора приводит к снижению экспрессии множества генов, вовлеченных в биосинтез холестерина, жирных кислот, триглицеридов, биоактивных липидов, что ассоциировано с подавлением пролиферации и инвазивности экспрессирующих андрогеновые рецепторы опухолей простаты, опухолей молочной железы [29, 36, 52].

Преимущественно через свой клеточный рецептор OB-Rb лептин активирует также транскрипционный фактор STAT3, что ведет к дисрегуляции апоптоза. Это показано для клеточных линий рака молочной железы, рака ободочной кишки и низкодифференцированных карцином яичника [21, 33]. Данные, полученные на клеточных культурах, нашли подтверждение и на опухолях яичника в клинике, где более высокий уровень лептина в сыворотке крови и асците, а также уровень OB-Rb в ткани интраперитонеальных метастазов был выявлен у женщин с ожирением по сравнению с больными раком яичника с нормальной массой тела, что коррелировало с их низкой выживаемостью в целом. Кроме того, добавление образцов асцитической жидкости с высоким уровнем лептина стимулировало инвазивные свойства клеточных куль-

тур рака яичника, приводило к активации JAK/STAT3, PI3/AKT и RhoA/ROCK сигнальных каскадов, увеличивало количество клеток, экспрессирующих маркеры стволовых опухолевых клеток, значительно увеличивало скорость формирования сфероидов и их плотность по сравнению с контрольной группой, где опухолевые клетки инкубировали с образцами асцита с низким уровнем лептина [21].

В настоящее время охарактеризованы три типа белков из семейства рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом: PPAR- α , PPAR- β и PPAR- γ . Все три вида рецепторов представлены в жировой ткани и печени, PPAR- α также широко представлены в скелетной и сердечной мускулатуре, PPAR- γ , кроме жировой ткани и печени, гиперэкспрессируются в селезенке и толстом кишечнике. Рецепторы являются лиганд-активируемыми транскрипционными факторами — важнейшими регуляторами метаболизма глюкозы, жирных кислот и липопротеинов, энергетического баланса, клеточной пролиферации и дифференцировки, воспаления и атеросклероза [8]. Рецепторы, особенно PPAR γ , представлены и в злокачественных новообразованиях. Описано плейотропное действие PPARs в отношении регуляции метаболического гомеостаза, воспаления и злокачественного роста. Показана определенная туморогенность PPAR- α и PPAR- β агонистов, а также некоторых двойных агонистов PPAR- α /PPAR- γ . Вместе с тем хорошо документирован противоопухолевый эффект PPAR- γ в отношении некоторых типов опухолей, что делает соответствующие препараты достаточно перспективными в противоопухолевой терапии. Показано, что активация PPAR- γ приводит к снижению выраженности дислипидемии, инсулинорезистентности, выбросу адипонектина в кровь из жировых депо, модификации цитокинового и провоспалительного статуса, снижению выхода тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ из жировых депо, что может существенно влиять на опухолевый рост [14, 26, 27].

Молекулярные мишени для таргетной терапии злокачественных новообразований, ассоциированных с метаболическим синдромом

Наиболее перспективные молекулярные мишени для таргетной терапии злокачественных новообразований, ассоциированных с МС, представлены в табл. 1.

Одним из путей влияния МС на опухолевые клетки может являться система инсулиноподобных факторов роста (система IGFs), включающая инсулиноподобные факторы роста (IGF-I, IGF-II), шесть связывающих инсулиноподобные факторы

Таблица 1. Молекулярные мишени для таргетной терапии злокачественных новообразований, ассоциированных с МС

Мишени	Предполагаемый эффект от воздействия на мишень в плане влияния на опухолевый рост	Препараты и активные вещества, воздействующие на мишень	Ссылки
Лептин и OB-Rb	Снижение уровня лептина в крови и биологических жидкостях со снижением лептин-зависимой активации сигнальных каскадов, вовлеченных в пролиферацию, ингибирование апоптоза, формирование химиорезистентного фенотипа опухолевых клеток с появлением клонов стволовых опухолевых и неопухолевых клеток микроокружения, избыточную клеточную подвижность ведет к выраженному противоопухолевому эффекту	Циркумин, силибинин, комбинации циркумин-силибинин, метформин, немедикаментозные подходы к снижению веса	[9, 22, 37]
Адипонектин, AdipoR1, AdipoR2	Эффект противоположен лептину, для большинства опухолей адипонектин рассматривается как белок с антиангиогенной, антипролиферативной активностью, активирующий ряд внутриклеточных каскадов, вовлеченных в индукцию апоптоза клетки. PPAR-λ агонисты индуцируют выход адипонектина из жировой ткани в кровь. Вовлеченность AdipoR1 в сложные белковые комплексы и каскады, ассоциированные со стимуляцией пролиферации ERα-позитивных опухолях молочной железы, диктуют необходимость детального изучения эффекта адипонектина в разных типах опухолей	Синтетическое низкомолекулярное в-во, подобное адипонектину AdipoRon, PPAR-λ агонисты, немедикаментозные подходы к снижению веса	[21, 23, 26, 31, 32]
STAT3	Ингибирование Juk/STAT3 сигнального каскада в опухолях ведет к индукции апоптоза и снижению пролиферации	Адипонектин (немедикаментозные мероприятия по снижению веса, сопровождающиеся ↑ уровня адипонектина в крови), метформин, мультикиназные ингибиторы тирозинкиназы, антинуклеотидные последовательности, природные ингибиторы STAT3	[30, 33, 34, 39, 43, 54]
AMPK	Активация AMPK ведет к нормализации энергетического баланса клетки, у онкологических больных с ожирением и сахарным диабетом активация AMPK приводит к снижению инсулинорезистентности, дислипидемии, увеличению общей выживаемости	Нормализация микрофлоры кишечника у онкологических больных для увеличения уровня физиологических активаторов AMPK — короткоцепочечных жирных кислот, метформин	[5, 9, 19, 20]
SREBP-1 и его регулятор	Ингибирование SREBP-1 как транскрипционного фактора приводит к снижению экспрессии множества генов, вовлеченных в биосинтез холестерина, жирных кислот, триглицеридов, биоактивных липидов, что ассоциировано с подавлением пролиферации и инвазивности AR-позитивных опухолей простаты, опухолей молочной железы	Лиганды фарнезоидный X рецептора (гидрофобные желчные кислоты), природные активаторы AMPK/ингибиторы SREBP-1, усилители деградации AR	[9, 26, 29, 36, 52]
PPAR-γ	Активация PPAR-γ из семейства лиганд-активируемых транскрипционных факторов, вовлеченных в метаболизм липидов и углеводов приводит к снижению выраженности дислипидемии, инсулинорезистентности, выбросу адипонектина в кровь из жировых депо, модификации цитокинового и провоспалительного статуса, к снижению выхода тканевых ингибиторов матриксных ММП из жировых депо, что может существенно влиять на опухолевый рост. Показано, что для некоторых типов клеток (рак простаты, глиомы, колоректальный рак) противоопухолевый эффект тиозолидиндионов опосредуется через PPAR-γ-зависимые механизмы, для других клеток — через другие механизмы	Природные активаторы PPAR-γ, тиозолидиндионы	[8, 9, 15, 26, 27]

роста белков (IGFBPs) и тирозинкиназный рецептор IGF-RI. Гиперэкспрессия фосфорилированного IGF-IR и компонентов IGF-IR-опосредованного сигнального пути выявлена для многих типов опухолей, в том числе и для опухолей, ассоциированных с МС [15, 49, 59]. Вследствие сложности и многоплановости регуляторных влияний в этой системе [48, 55, 57], общей сигнализации и рецепции с инсулином, значительной токсичности тирозинкиназных ингибиторов IGF-IR, стратегии, основанные на специфическом воздействии на IGF-IR, представляют значительную сложность для терапевтического использования. Полагают, что более перспективными будет использование анти-IGF стратегий в комбинации с классическими цитостатическими препаратами [3].

Бигуаниды и, в частности, метформин — давно применяемые препараты для лечения ожирения, сахарного диабета II типа, нарушения толерантности к глюкозе и МС. Основные

механизмы действия этой группы препаратов известны. Показано, что эти препараты модулируют представленные выше молекулярные мишени (AMPK, SREBP-1, NF-κappaB, STAT3, лептин и его рецептор OB-Rb) [10, 23]. Подходы к метаболической реабилитации больных злокачественными новообразованиями с ожирением, сахарным диабетом II типа и МС разрабатываются около 40 лет и включают как нефармакологические подходы (изменение стиля жизни, умеренная физическая активность в сочетании с диетотерапией), так и фармакоррекцию (в первую очередь применяют антидиабетические бигуаниды, статины и тиозолидиндионы). Применение данных препаратов у больных с раком молочной железы и колоректальным раком в сочетании с МС достаточно обнадеживающе [6, 10]. Отмечено, что метаболическая реабилитация приводила к увеличению эффективности неoadьювантной химиотерапии, к увеличению процента больных

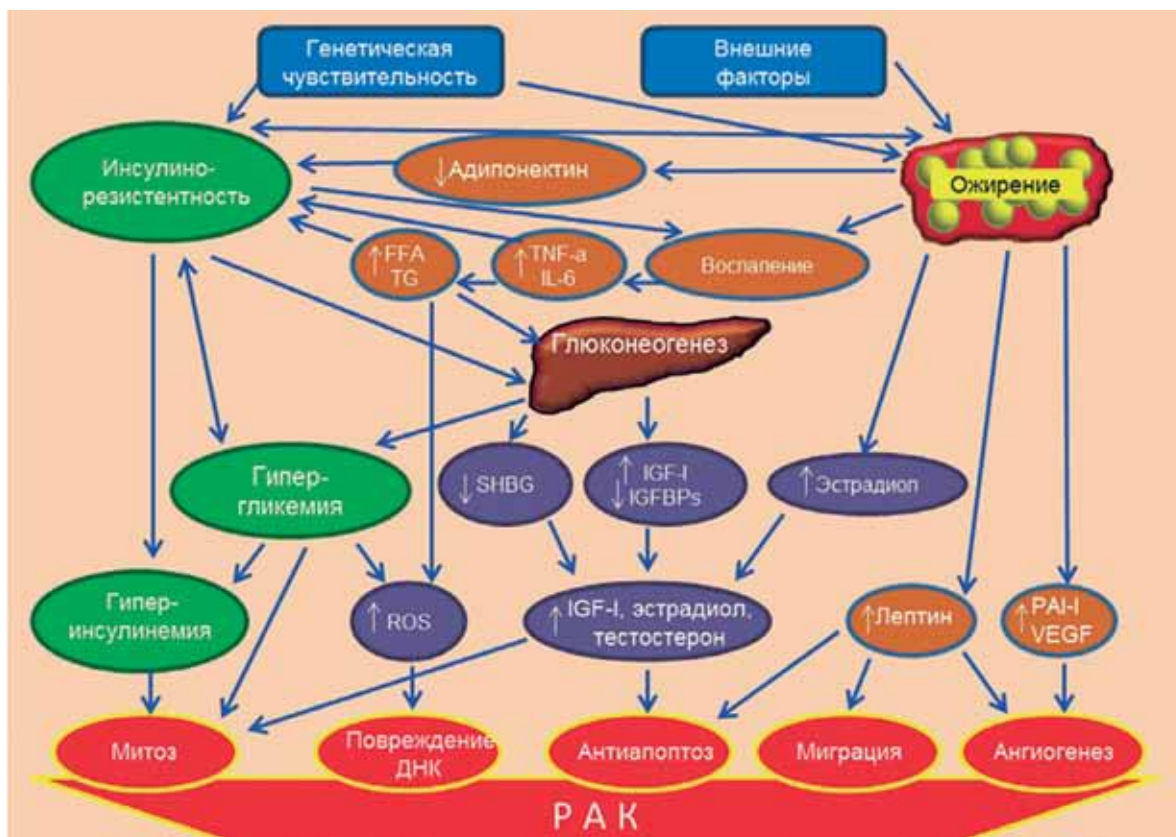


Рис. 1. Схема факторов, связывающих метаболический синдром с развитием рака [6]. Сокращения: ROS- активные формы кислорода; SHBG — половой гормон-связывающий глобулин; TG — триглицериды; IGF-BPs — белки, связывающие инсулин-подобные ростовые факторы; IGF-1 — инсулин-подобный фактор роста 1; VEGF — фактор роста эндотелия сосудов

с полной морфологической регрессией, а при ее длительном применении (более 5 лет) — к увеличению общей и безрецидивной выживаемости (у больных колоректальным раком и раком молочной железы), а также к уменьшению числа первично-множественных и билатеральных метастазных опухолей молочной железы [2, 10].

Заключение

Выяснение патогенетических особенностей злокачественных новообразований, ассоциированных с МС, представляет актуальность вследствие значительной распространенности таких опухолей. Исследования механизмов вовлеченности компонентов МС в патогенез рака целесообразно дополнить изучением экспрессии ряда транскрипционных и ростовых факторов, ассоциированных с энергетическим дисбалансом клетки и вовлеченных в процессы пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, клеточной подвижности и воспаления. Необходимы дополнительные исследования с целью выявления наиболее перспективных молекулярных мишеней для таргетной терапии злокачественных новообразований, ассоциированных с МС, с целью увеличения продолжительности и качества жизни данной категории больных.

Финансовая поддержка: Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта N17-54-45009.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берштейн, Л.М. Онкоэндокринология. Традиции, современность и перспективы / Л.М. Берштейн. — СПб.: Наука, 2004. — 343 с.
2. Берштейн Л.М., Евтушенко Т.П., Цырлина Е.В. и др. Сравнительное изучение пяти- и десятилетних результатов метаболической реабилитации онкологических больных. В кн.: Нейроэндокринная система, метаболизм, иммунитет и рак (ред. К.П.Хансон, В.М.Дильман). — СПб., 1992. — С. 102-112.
3. Биологические маркеры опухолей: фундаментальные и клинические исследования /Под ред. Н.Е. Кушлинского, М.А. Красильникова. — М.: Издательство РАМН, 2017. — 632 с.
4. Бочкарева Н.В., Коломиец Л.А., Кондакова И.В. Сочетание гиперплазии и рака эндометрия с миомой матки : роль половых гормонов, их рецепторов и ферментов метаболизма эстрогенов // Вопросы онкологии. — 2005. — Т. 51. — № 4. — С. 427-433.
5. Коломиец Л.А., Бочкарева Н.В., Чернышева А.Л. Рак эндометрия и метаболический синдром. — Томск: Типография «Иван Федоров», 2010. — 228 с.
6. Кручинина М.В., Курилович С.А., Громов А.А. и др. Кардиометаболические факторы и колоректальный рак // Атеросклероз. — 2016. — Т. 12. — № 1. — С. 46-60.

7. Любота Р.В. Применение метформина в лечении рака молочной железы у больных с метаболическим синдромом // Опухоли женской репродуктивной системы. — 2015. — № 4. — С. 18-24.
8. Alshaker H., Sacco K., Alfraidi A. et al. Leptin signalling, obesity and prostate cancer: molecular and clinical perspective on the old dilemma // *Oncotarget*. — 2015. — Vol. 6. — № 34. — P. 35556-35563.
9. Azhar S. Peroxisome proliferator-activated receptors, metabolic syndrome and cardiovascular disease // *Future Cardiol*. — 2010. — Vol. 6. № 5. — P. 657-691.
10. Berstein L.M. Modern approach to metabolic rehabilitation of cancer patients: biguanides (phenformin and metformin) and beyond // *Future Oncology*. — Vol. 6. — № 8. — P. 1313-1323.
11. Catalano S., Mauro L., Marsico S. et al. Leptin induces, via ERK1/ERK2 signal, functional activation of estrogen receptor alpha in MCF-7 cells // *J. Biol. Chem.* — 2004. — Vol. 279. — № 19. — P. 19908-19915.
12. Chia P.-P., Fan S.-H., Say Y.-H. Screening of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) α , γ and β gene polymorphisms for obesity and metabolic syndrome association in the multi-ethnic Malaysian population // *Ethn. Dis.* — 2015. — Vol. 25. — № 4. — P. 383-390.
13. Cowey S., Hardy R.W. The metabolic syndrome a high-risk state for cancer? // *Am. J. of Pathology*. — 2006. — Vol. 169. — № 5. — P. 1505-1522.
14. Dekker MJ, Su Q, Baker C. et al. Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 299. — № 5. — E685-694.
15. Ding J, Li C, Tang J. et al. Higher expression of proteins in IGF/IR axes in colorectal cancer is associated with type 2 diabetes mellitus // *Pathol. Oncol. Res.* — 2016. — Vol. 22. — № 4. — P. 773-779.
16. Esposito K., Chiodini P., Colao A. et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a system review and meta-analysis // *Diabetes Care*. — 2012. — Vol. 35. — P. 2402-2411.
17. Gao J, Tian J, Lv Y. et al. Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells // *Cancer Sci.* — 2009. — Vol. 100. — № 3. — P. 389-395.
18. Guigas B, Viollet B. Targeting AMPK: from ancient drugs to new small-molecule activators // *EXS*. — 2016. — Vol. 107. — P. 327-350.
19. Grisouard J., Dembinski K., Mayer D. et al. AMP-activated protein kinase in adipocytes to modulate obesity-related adipokine production associated with insulin resistance and breast cancer cell proliferation // *Diabetol Metab Syndr.* — 2011. — Vol. 20. — P. 16. — doi: 10.1186/1758-5996-3-16.
20. Karnati HK, Panigrahi MK, Li Y. et al. Adiponectin as a potential therapeutic target for prostate cancer // *Curr. Pharm. Des.* — 2017. — doi: 10.2174/1381612823666170208123553.
21. Kato S, Abarzua-Catalan L, Trigo C. et al. Leptin stimulates migration and invasion and maintains cancer stem-like properties in ovarian cancer cells: an explanation for poor outcomes in obese women // *Oncotarget*. — 2015. — Vol. 6. — № 25. — P. 21100-21119.
22. Kim J., Yang G., Kim Y. et al. AMPK activators: mechanisms of action and physiological activities // *Exp. Mol. Med.* — 2016. — Vol. 48. — № 4. — e224.
23. Kim AY, Lee YS, Kim KH. et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation // *Mol. Endocrinol.* — 2010. — Vol. 24. — № 7. — P. 1441-1452.
24. Ko S, Yoon SJ, Kim D. et al. Metabolic risk profile and cancer in Korean men and women // *J. Prev. Med. Public Health*. — 2016. — Vol. 49. — № 3. — P.143-152.
25. Koda M, Sulkowska M, Wincewicz A. et al. Expression of leptin, leptin receptor, and hypoxia-inducible factor 1 alpha in human endometrial cancer // *Ann N Y Acad Sci.* — 2007. — Vol. 1095. — P. 90-98.
26. Lagana A.S., Vitale S.G., Nigro A. et al. Pleiotropic action of peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs) in dysregulated metabolic homeostasis, inflammation and cancer: current evidence and future perspectives // *International J. of Molecular Science*. — 2016. — Vol. 17. — № 7. — pii: E999. — doi: 10.3390/ijms17070999.
27. Lai L, Wang M, Martin OJ et al. A role for peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 (PGC-1) in the regulation of cardiac mitochondrial phospholipid biosynthesis // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289. — № 4. — P. 2250-2259.
28. Li L, Zhao Z, Xia J. et al. A Long-term high-fat/high-sucrose diet promotes kidney lipid deposition and causes apoptosis and glomerular hypertrophy in Bama minipigs // *PLoS One*. — 2015. — Vol. 10. — № 11. — e0142884. — doi: 10.1371/journal.pone.0142884.
29. Liu N, Zhao J, Wang J. et al. Farnesoid X receptor ligand CDCA suppresses human prostate cancer cells growth by inhibiting lipid metabolism via targeting sterol response element binding protein 1 // *Am. J. Transl. Res.* — 2016. — Vol. 8. — № 11. — P. 5118-5124.
30. Liu CY, Su JC., Huang TT. et al. Sorafenib analogue SC-60 induces apoptosis through the SHP-1/STAT3 pathway and enhances docetaxel cytotoxicity in triple-negative breast cancer cells // *Mol. Oncol.* — 2017. — Vol.11. — № 3. — P. 266-279.
31. Malih S, Najafi R. AdipoRon: a possible drug for colorectal cancer prevention? // *Tumour Biol.* — 2015. — Vol. 36. — № 9. — P. 6673-6675.
32. Mauro L, Pellegrino M, De Amicis F, et. al. Evidence that estrogen receptor α interferes with adiponectin effects on breast cancer cell growth // *Cell Cycle*. — 2015. — Vol. 13. — P. 553-554.
33. McCormack D, Schneider J, McDonald D, McFadden D. The antiproliferative effects of pterostilbene on breast cancer in vitro are via inhibition of constitutive and leptin-induced Janus kinase/signal transducer and activator of transcription activation // *Am. J. Surg.* — 2011. — Vol. 202. — № 5. — P. 541-544.
34. Merino VF, Cho S, Liang X. et al. Inhibitors of STAT3, β -catenin, and IGF-1R sensitize mouse PI3KCA-mutant breast cancer to PI3K inhibitors // *Mol. Oncol.* — 2017. — doi: 10.1002/1878-0261.12053.
35. Moreno-Arriola E., El Hafidi M., Ortega-Cuellar D. et al. AMP-activated protein kinase regulates oxidative metabolism in *Caenorhabditis elegans* through the NHR-49 and MDT-15 transcriptional regulators // *PLoS One*. — 2016. — Vol.11. — № 1. — e0148089. — doi: 10.1371/journal.pone.0148089.
36. Nambiar DK, Deep G, Singh RP et al. Silibinin inhibits aberrant lipid metabolism, proliferation and emergence of androgen-independence in prostate cancer cells via primarily targeting the sterol response element binding protein 1 // *Oncotarget*. — 2014. — Vol. 5. — № 20. — P.10017-10033.
37. Nejati-Koshki K, Akbarzadeh A, Pourhasan-Moghaddam M. et al. Inhibition of leptin and leptin receptor gene expres-

- sion by silibinin-curcumin combination // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2014. — Vol. 14. — № 11. — P. 6595-6599.
38. Ogunwobi O.O., Beales I.L. The anti-apoptotic and growth stimulatory action of leptin in human colon cancer cells involves activation of JNK mitogen activated protein kinase JAK2 and PI3 kinase/Akt // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2007. — Vol. 22. — № 4. — P. 401-409.
 39. Odate S, Veschi V, Yan S. et al. Inhibition of STAT3 with the generation 2.5 antisense oligonucleotide, AZD9150, decreases neuroblastoma tumorigenicity and increases chemosensitivity // *Clin. Cancer Res.* — 2017. — Vol. 23. — № 7. — P. 1771-1784.
 40. Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A. et al. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan // *Cancer Epidemiol.* — 2012. — Vol. 36. — № 2. — P. 141-147.
 41. Rosato V., Zucchetto A., Bosetti C. et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk // *Annals of Oncology.* — 2011. — Vol. 22. — P. 884-889.
 42. Ruiz R, Jideonwo V, Ahn M. et al. Sterol regulatory element-binding protein-1 (SREBP-1) is required to regulate glycogen synthesis and gluconeogenic gene expression in mouse liver // *J. Biol. Chem.* — 2014. — Vol. 289. — № 9. — P. 5510-5517.
 43. Saengboonmee C, Seubwai W, Cha'on U. et al. Metformin exerts antiproliferative and anti-metastatic effects against cholangiocarcinoma cells by targeting STAT3 and NF-κB // *Anticancer Res.* — 2017. — Vol. 37. — № 1. — P. 115-123.
 44. Samani A.A., Yakar S., Leroith D. et al The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insight // *Endocrine Reviews.* — 2007. — Vol. 28. — № 1. — P. 20-47.
 45. Scheithauer TP, Dallinga-Thie GM, de Vos WM et al. Causality of small and large intestinal microbiota in weight regulation and insulin resistance // *Mol. Metab.* — 2016. — Vol. 5. — № 9. — P.759-770.
 46. Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways // *Endocr. Relat. Cancer.* — 2006. — Vol. 13. — № 2. — P. 629-640.
 47. Shebl FM, Andreotti G, Meyer TE. et al. Metabolic syndrome and insulin resistance in relation to biliary tract cancer and stone risks: a population-based study in Shanghai, China // *Br. J. Cancer.* — 2011. — Vol. 105. — № 9. — P. 1424-1429.
 48. Spirina LV, Bochkareva NV, Kondakova IV. et al. Regulation of insulin-like growth NF-κB proteasome system in endometrial cancer // *Molecular Biology.* — 2012. — Vol. 46. — № 3. — P. 407-413.
 49. Spirina LV, Yunusova NV, Kondakova IV. et al. Association of growth factors, HIF-1 and NF-κB expression with proteasome in endometrial cancer // *Molecular Biology Reports.* — 2012. — Vol. 39. — № 9. — P. 8655-8662.
 50. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K. et al. Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway // *Int. J. Oncol.* — 2009. — Vol. 34. — № 2. — P. 339-344.
 51. Tae CH, Kim SE, Jung SA, et al. Involvement of adiponectin in early stage of colorectal carcinogenesis // *BMC Cancer.* 2014, 14, 811. doi: 10.1186/1471-2407-14-811.
 52. Wen S, Niu Y, Lee SO. et al. Targeting fatty acid synthase with ASC-J9 suppresses proliferation and invasion of prostate cancer cells // *Mol Carcinog.* — 2016. — Vol. 55. — № 12. — P. 2278-2290.
 53. Wu X, Yan Q, Zhang Z. et al. Acrp30 inhibits leptin-induced metastasis by downregulating the JAK/STAT3 pathway via AMPK activation in aggressive SPEC-2 endometrial cancer cells // *Oncol. Rep.* — 2012. — Vol. 27. — № 5. — P. 1488-1496.
 54. Wu CY, Yang YH, Lin YY. et al. Anti-cancer effect of danshen and dihydroisotanshinone I on prostate cancer: targeting the crosstalk between macrophages and cancer cells via inhibition of the STAT3/CCL2 signaling pathway // *Onco-target.* — 2017. — doi: 10.18632/oncotarget.14958.
 55. Yunusova NV, Spirina LV, Kondakova IV. et al. Relationship between the expression levels of PAPP-A metalloproteinase and growth and transcriptional factors in endometrial cancer // *Biology Bulletin.* — 2013. — Vol. 40. — № 3. — P. 253-259.
 56. Yunusova NV, Spirina LV, Frolova AE. et al. Association of IGFBP-6 expression with metabolic syndrome and adiponectin and IGF-IR receptor levels in colorectal cancer // *Asian Pac. J. of Cancer Prev.* — 2016. — Vol. 17. — № 8. — P. 3961-3967.
 57. Yunusova NV, Villert AB, Spirina LV. et al. Insulin-like growth factors and their binding proteins in tumor and ascites of ovarian cancer patients: association with response to neoadjuvant chemotherapy // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* — 2016. — Vol. 17. — № 12. — P. 6215-6219.
 58. Zhao Y-y., Guo L., Zhao X-y. et al. Transcriptional activation of insulin-like growth factor binding protein 6 by 17β-estradiol in SaOS-2 cells // *Exp. Mol. Med.* — 2009. — Vol. 41. — № 7. — P. 478-486.
 59. Zhang H., Yee D. Is the type I insulin-like growth factor receptor a therapeutic target in endometrial cancer? // *Clinical Cancer Research.* — 2006. — Vol. 12. — P. 6323-6325.
 60. Zhou J-R., Blackburn G.L., Walker W.A. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86. — № 3. — P. 817S-819S.

Поступила в редакцию 18.04.2017 г.

*N.V. Yunusova^{1,2}, I.V. Kondakova¹, S.G. Afanasiev¹,
L.A. Kolomiets^{1,2}, A.L. Chernyshova^{1,2}*

Malignant tumors associated with metabolic syndrome: the expression profile of the transcriptional and growth factors

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center

²Siberian State Medical University
Tomsk

The study of the pathogenetic features of malignant tumors associated with metabolic syndrome (MS) is relevant because of high incidence of these tumors. Investigations of the mechanisms of involvement of MS in the pathogenesis of cancer reasonably supplemented by the study of transcription and growth factors associated with energy imbalance of the cell and involved in proliferation, apoptosis, angiogenesis, cell motility and inflammation. More research is needed to identify the most promising molecular targets for therapy of malignant tumors associated with MS with a view to increasing the survival and quality of life of these patients.

Key words: metabolic syndrome, cancer, transcription and growth factors