

Для цитирования: Середя Е.Е., Чернышова А.Л., Мамонова Т.Ю., Какурина Г.В., Юнусова Н.В., Сиденко Е.А., Коршунов Д.А., Кондакова И.В. Ассоциация медиаторов жировой ткани с развитием злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома. Сибирский онкологический журнал. 2024; 23(2): 101–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110

For citation: Sereda E.E., Chernyshova A.L., Mamonova T.Yu., Kakurina G.V., Yunusova N.V., Sidenko E.A., Korshunov D.A., Kondakova I.V. Association of adipose tissue mediators with the development of cancer in patients with metabolic syndrome. Siberian Journal of Oncology. 2024; 23(2): 101–110. – doi: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110

АССОЦИАЦИЯ МЕДИАТОРОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ С РАЗВИТИЕМ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Е.Е. Середя^{1,2}, А.Л. Чернышова¹, Т.Ю. Мамонова¹, Г.В. Какурина^{1,2},
Н.В. Юнусова^{1,2}, Е.А. Сиденко^{1,2}, Д.А. Коршунов¹, И.В. Кондакова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук

Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Россия, 634050, г. Томск, Московский тракт, 2

Аннотация

Цель исследования – обобщение имеющихся данных о взаимосвязи медиаторов жировой ткани с течением злокачественных новообразований у больных с метаболическим синдромом. **Материал и методы.** Используя электронные ресурсы поисковых систем PubMed и eLIBRARY, проведен литературный обзор научных трудов за последние 20 лет, содержащих доказательную экспериментальную и клиническую базу по обсуждаемым вопросам. Из 400 найденных по ключевым словам публикаций в обзор включено 58 исследований. **Результаты.** Имеются данные о неблагоприятном течении онкологических заболеваний у больных с метаболическим синдромом, что обусловлено наличием общих патогенетических путей. В обзоре особое внимание уделено медиаторам жировой ткани, регулирующим течение воспаления, и обсуждается их вовлечение в патогенез рака. Рассмотрена связь адипокинов жировой ткани и эффектов специализированных проразрешающих медиаторов (СПРМ), которые являются метаболитами полиненасыщенных жирных кислот (резольвины, протектины и марезины). Освещены ассоциации медиаторов, регулирующих интенсивность воспаления, с метаболическим синдромом и злокачественными новообразованиями. **Заключение.** Более подробное изучение данного вопроса будет способствовать пониманию патогенеза злокачественных новообразований при метаболическом синдроме и поиску адекватных предиктивных маркеров для выбора наиболее эффективной медикаментозной стратегии коррекции метаболического синдрома, которую можно было бы применить у пациентов с онкологической патологией.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, метаболический синдром, адипокины, специализированные проразрешающие медиаторы (СПРМ), метаболиты полиненасыщенных жирных кислот.

ASSOCIATION OF ADIPOSE TISSUE MEDIATORS WITH THE DEVELOPMENT OF CANCER IN PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

E.E. Sereda^{1,2}, A.L. Chernyshova¹, T.Yu. Mamonova¹, G.V. Kakurina^{1,2},
N.V. Yunusova^{1,2}, E.A. Sidenko^{1,2}, D.A. Korshunov¹, I.V. Kondakova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences
5, Kooperativny St., Tomsk, 634009, Russia

²Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia
2, Moskovsky trakt, Tomsk, 634050, Russia

Abstract

The aim of the study was to summarize the available data on the relationship between adipose tissue mediators and cancer in patients with metabolic syndrome. **Material and Methods.** A literature search was conducted using the PubMed and eLIBRARY databases. Of the 400 articles published over the past 20 years, 58 studies were included in the review. **Results.** There is evidence of an unfavorable course of cancer in patients with metabolic syndrome that is explained by the presence of common pathogenetic pathways. In this review, special attention is paid to adipose tissue mediators that regulate the course of inflammation. The involvement of adipose tissue mediators in the pathogenesis of cancer is discussed. The relationship between adipokines of adipose tissue and the effects of specialized pro-resolving mediators (SpRM), which are metabolites of polyunsaturated fatty acids (resolvins, protectins and maresins), are considered. The associations of mediators that regulate the intensity of inflammation with the metabolic syndrome and cancer are discussed. **Conclusion.** Further studies will contribute to a better understanding of the relationship between metabolic syndrome and cancer and the search for adequate predictive markers to select the most effective drug strategy for correcting metabolic syndrome.

Key words: cancer, metabolic syndrome, adipokines, specialized pro-resolving mediators (SpRMs), metabolites of polyunsaturated fatty acids.

Метаболический синдром и злокачественные новообразования

Понятие «метаболический синдром» (МС) охватывает такие клинические и метаболические характеристики, как абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, повышенное артериальное давление, наличие про-тромботических и провоспалительных состояний. Абдоминальное ожирение является ключевым параметром, который активирует большую часть пути метаболического синдрома [1]. В связи с высокой социальной значимостью нарушений, сопровождающих МС и ухудшающих течение ряда патологических состояний, включая онкологическую и сердечно-сосудистую патологии, Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии разработаны клинические рекомендации по ведению больных с МС, которые содержат критерии его диагностики [2].

Доказано, что наличие МС ассоциировано с развитием ряда злокачественных новообразований у лиц обоего пола. Для мужчин выявлены значимые ассоциации между метаболическим синдромом и раком печени, колоректальным раком (КРР), раком мочевого пузыря и предстательной железы. У женщин выявлена взаимосвязь с развитием рака эндометрия, колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) в постменопаузе [3–5]. Наличие МС существенно снижает показатели общей и безрецидивной выживаемости у больных раком эндометрия, а также ассоциировано с клиническими характеристиками опухолевого процесса (стадия FIGO, степень дифференцировки, сосудистая инвазия, размер опухоли и наличие метастазов в лимфоузлах) [6, 7]. При раннем РМЖ продемонстрирована взаимосвязь худших показателей общей и безрецидивной выживаемости с наличием отдельных компонентов МС [8]. При КРР на фоне метаболического синдрома показатели общей выживаемости были хуже по сравнению с больными

без МС. Независимыми предикторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом общей выживаемости, были признаки, характерные для метаболического синдрома, такие как наличие инсулинорезистентности, высокий индекс массы тела (ИМТ) и повышенное содержание триацилглицеролов (ТАГ) в сыворотке крови [9–11].

Существуют общие пути патогенеза многих злокачественных новообразований (ЗНО) и МС. Доказаны целесообразность и необходимость коррекции метаболического синдрома при онкологическом процессе [1, 12]. Тем не менее до настоящего времени нет адекватных предиктивных маркеров для выбора наиболее эффективной медикаментозной стратегии коррекции МС, которую можно было бы применить у пациентов с онкологической патологией.

Среди предполагаемых механизмов, объясняющих вклад МС в формирование коморбидных состояний (включая ЗНО, сердечно-сосудистую патологию и сахарный диабет 2-го типа), можно выделить 3 основных пути: инсулинорезистентность, хроническое воспаление и нейрогормональная активация [13], которые вызывают дополнительное нарушение углеводного и липидного обменов. На этом фоне наблюдается угнетение иммунологической реактивности [14], постоянно присутствует провоспалительная среда, которая способствует развитию опухолевой трансформации [15] и оказывает влияние на процессы ангиогенеза и метастазирования [16]. При наличии инсулинорезистентности в жировой ткани активируются процессы спонтанного липолиза, что приводит к хроническому повышению уровня свободных жирных кислот в плазме крови, оказывая повреждающее действие на В-клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, приводя к гиперинсулинемии [17]. Сопровождающие метаболический синдром гипергликемия, постоянно повышенный уровень инсулина, в сочетании с нарушенным балансом адипокинов (гиперлептинемия и снижение

уровня адипонектина) в сыворотке крови способствуют развитию опухолевого процесса, оказывая влияние на процессы клеточной пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, клеточной подвижности, а также вызывая повреждение ДНК активными формами кислорода. Кроме того, адипокины оказывают влияние на активацию транскрипционных факторов, факторов роста и их рецепторов, таких как AMPK, SREBP-1, PPAR α , STAT3, NF- κ B, HIF α -1 и ER α , фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы IGF-I, IGF-II, IGFBRs, а также рецептор инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-IR), что объединяет патогенетические пути ЗНО и МС [18].

Существует ряд исследований, свидетельствующих об участии низкоинтенсивных хронических воспалительных реакций, сопровождающих МС, в развитии опухолевой трансформации. В частности, при ожирении, сопровождающем МС, постоянное присутствие провоспалительных медиаторов, которые продуцирует жировая ткань (цитокины, адипокины, а также липидные медиаторы), не позволяет адекватно завершиться процессам воспаления и реализовать стадию разрешения воспалительного процесса. В то же время при опухолевом процессе постоянно присутствует провоспалительная среда, формирующая микроокружение опухоли и состоящая из сложной сети гетерогенных типов клеток. Микроокружение опухоли включает инфильтрирующие иммунные клетки, тучные клетки и антиген-презентирующие клетки (макрофаги и дендритные клетки), гранулоциты, а также ассоциированные с раком фибробласты, эндотелиальные клетки, внеклеточный матрикс и другие компоненты стромы. Разрушение нормальных функций этой сложной сети может вызвать дисфункцию эпителия и, в конечном счете, канцерогенез, а также стимуляцию роста опухолей [19, 20].

Участие медиаторов жировой ткани, регулирующих течение воспаления, в патогенезе рака

В жировой ткани существует идеальный баланс между адипоцитами и иммунными клетками, который теряется при ожирении, приводя к локальному хроническому слабому воспалению, связанному с повышенным риском развития рака. Иммунные клетки, инфильтрируя жировую ткань пациентов с ожирением, регулируют местные иммунные реакции, увеличивая уровни провоспалительных цитокинов и адипокинов, тем самым поддерживая развитие опухоли [21]. Показано, что вырабатываемые жировой тканью цитокины (в частности, IL-6 и TNF- α) активируют пути STAT3 и NF- κ B и способствуют выживанию, пролиферации и метастазированию раковых клеток [22]. Важным медиатором, регулирующим воспалительные реакции, являются адипокины, продуцируемые жировой тканью. Наиболее изученный адипокин

жировой ткани – адипонектин, проявляющий противовоспалительные свойства, а также снижающий пролиферативную активность клеток. Кроме того, адипонектин оказывает влияние на углеводный и липидный обмен – стимулирует окисление жирных кислот, повышая чувствительность тканей к инсулину [23]. Показано, что при раке эндометрия (РЭ) низкий уровень адипонектина в сыворотке крови (<8 мг/л) связан с большей агрессивностью опухолевого процесса, более частым лимфогенным метастазированием и низкой степенью дифференцировки. Высокий уровень адипонектина перед операцией при РЭ является благоприятным фактором прогноза отдаленной безрецидивной выживаемости [24]. Среди адипокинов с провоспалительным действием можно выделить лептин, резистин и висфатин. Основная роль лептина – регулирование потребления и расхода энергии [25]. При абдоминальном ожирении уровень лептина резко возрастает, оказывая стимулирующее действие на клеточный иммунный ответ и усиливая выработку провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6), ослабляя активность противовоспалительного адипонектина [26]. В литературе имеются данные относительно ассоциации уровня лептина и рецептора к лептину при колоректальном раке. Показано, что в сыворотке крови пациентов с КРР наблюдалось значительное повышение уровня лептина. Кроме того, в опухолях, не экспрессирующих рецепторы к лептину, значительно снижена пролиферация, в то время как высокие уровни экспрессии рецептора к лептину были ассоциированы с интенсивными процессами неоангиогенеза и увеличением метастатического потенциала [27]. При РЭ выявлены увеличение уровня лептина и его способность активировать транскрипционный фактор STAT, повышая инвазивный потенциал опухоли. Кроме того, более высокая тканевая концентрация лептина положительно коррелирует со степенью инвазии миометрия и метастазами в лимфатические узлы, что в конечном итоге приводит к худшему прогнозу [24]. Резистин – «гормон инсулинорезистентности» и провоспалительный адипокин, угнетает адипогенез. Висфатин – провоспалительный адипокин, проявляющий инсулиноподобное действие, уровень которого повышается при ожирении [28]. Также он действует как фактор, который способствует экспрессии различных провоспалительных цитокинов, таких как TNF- α , IL-1B и IL-6, способствует дифференцировке В-клеток [22]. При РМЖ и РЭ наблюдается повышенная экспрессия резистина. При РЭ демонстрируются повышенные уровни висфатина по сравнению со здоровыми женщинами. Высокие уровни резистина и висфатина связаны с антиапоптотическим, пролиферативным и проангиогенным действием, создающим благоприятные условия для образования метастазов [29]. Также показано, что висфатин значительно влияет

на прогрессирование рака эндометрия посредством активации рецептора инсулина (IR) и сигнальных путей PI3K/AKT и MAPK/ERK [30].

Важными компонентами в метаболизме жировой ткани и в опухолевом процессе являются жирные кислоты, хорошо известны их энергетическая роль (β -окисление жирных кислот), пластическая функция (входят в состав фосфолипидов и триацилглицеролов) и участие в сигнальных реакциях посредством их окисления, в ходе которого образуются медиаторы с плеiotропными эффектами. В частности, показано, что опухолевые клетки могут перепрограммировать свой метаболизм жирных кислот, развивая метаболическую пластичность (что может пригодиться опухоли на этапе пролиферации), а также отменять регулирующее влияние некоторых сигнальных путей [31]. Кроме того, в настоящее время активно изучаются эффекты специализированных проразрешающих медиаторов (СПРМ), которые являются метаболитами полиненасыщенных жирных кислот. Суперсемейство СПРМ включает липоксины, резольвины, протектины и марежины, которые являются продуктами метаболизма ω -6 и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот [32]. Данные метаболиты регулируют эндогенные программы разрешения воспаления, ограничивая дальнейшую инфильтрацию тканей нейтрофилами и стимулируя опосредованное местными иммунными клетками (например, макрофагами) очищение очага воспаления от апоптотических полиморфноядерных нейтрофилов, клеточного дебриса, а также контррегуляцию продукции эйкозаноидов/цитокинов, обладающих провоспалительным действием, адекватно завершая, таким образом, воспалительные реакции. Следовательно, недостаточная секреция и/или дисфункция СПРМ не позволяет своевременно завершить воспаление, что приводит к хронизации этого процесса [33, 34]. В то же время при злокачественных новообразованиях наблюдается угнетение синтеза специализированных проразрешающих медиаторов, обладающих мощным противовоспалительным действием [33, 35]. К ЗНО, при которых описана защитная роль СПРМ, относятся рак полости рта, желудка, толстой кишки, поджелудочной железы, печени, легких, меланома [36].

Основной путь биосинтеза СПРМ включает кооперативное действие между 5-липоксигеназой лейкоцитов и 12-липоксигеназой тромбоцитов. В полиморфноядерных лейкоцитах периферической крови ω -6 арахидоновая кислота (С 20:4) метаболизирует до образования лейкотриена (ЛТ) А₄ (который обладает провоспалительным действием), а затем с помощью 12-липоксигеназы преобразуется в липоксины [34, 37]. Липоксины являются мощными противовоспалительными биорегуляторами, подавляющими воспаление и активирующими процессы разрешения и восстановления, в частности, при метаболическом синдроме [38]. Результатом

действия липоксинов являются ингибирование хемотаксиса и миграции макрофагов и нейтрофилов в очаг воспаления, блокирование перекисного окисления липидов, активация NF- κ B и подавление синтеза провоспалительных цитокинов. Показано, что при метаболическом синдроме снижены уровни и чувствительность жировой ткани к СПМВ [39].

Резольвины, протектины и марежины образуются из ω -3 полиненасыщенных жирных кислот: эйкозапентаеновой (С 20:5, ЭПК, или тимнодоновая кислота) и докозагексаеновой (С 22:6, ДГК, или цервоновая кислота). Основные эффекты резольвинов, протектинов и марежинов как противовоспалительных медиаторов связаны с тем, что они останавливают приток лейкоцитов в очаг воспаления, проводя своего рода «зачистку», и снижают высвобождение цитокинов [40]. Марежины, полученные из ДГК по 12-липоксигеназному пути, синтезируются макрофагами и, помимо участия в воспалительных реакциях в качестве противовоспалительного агента, обладают антиноцицептивным действием и участвуют в регенерации тканей [41]. Резольвины и марежины способны стимулировать поляризацию макрофагов М1 в М2, таким образом влияя на процессы репарации [42]. Кроме того, пластическая поляризация макрофагов участвует в онкогенезе. М1-поляризованные макрофаги опосредуют быстрое воспаление, а также могут вызывать мутагенез, индуцированный воспалением. М2-поляризованные макрофаги подавляют быстрое воспаление, но могут способствовать прогрессированию опухоли. В эксперименте показано, что при раке предстательной железы в системе совместного культивирования раковых клеток и макрофагов как с докозагексаеновой жирной кислотой, так и с резольвином Д, ее производным, наблюдалось значительное ингибирование пролиферации раковых клеток. Резольвин Д1 и резольвин Д2 ингибировали поляризацию макрофагов, ассоциированных с опухолью, а также проявляли противовоспалительные эффекты, ингибируя LPS-интерферон (IFN)- γ -индуцированную поляризацию М1, также стимулируя интерлейкин-4 (IL-4)-опосредованную поляризацию М2а. Эти результаты позволяют предположить, что регуляция поляризации макрофагов с помощью резольвинов может быть потенциальным терапевтическим подходом при лечении рака предстательной железы [43]. Помимо участия в разрешении воспаления, резольвины тоже способны проявлять обезболивающий эффект. В частности, в эксперименте на мышах показано снижение болевой реакции, вызванной воспалением, а также острой и хронической послеоперационной и нейропатической болевой реакции. На мышинной модели рака кости выявлена антиноцицептивная активность резольвинов D1 и E1, которая проявляется в снижении теплового и механического воздействия [44].

Кроме того, обязательно следует учитывать, что хроническое низкоинтенсивное воспаление, сопровождающее как МС, так и опухолевый процесс, может быть обратимым состоянием. Для этого необходимо создать условия, способствующие адекватному завершению воспалительного процесса. На стадии разрешения воспалительного процесса поэтапно должно произойти снижение уровня провоспалительных цитокинов, которое приведет к изменению метаболизма полиненасыщенных жирных кислот, и биосинтетические пути должны переключиться от синтеза провоспалительных липидных медиаторов (лейкотриенов и простагландинов) на образование специализированных медиаторов, участвующих в разрешении воспаления с противовоспалительным действием (СпМВ – липоксинов, резольвинов, протектинов и марезинов) [45]. Следовательно, баланс цитокинов, адипокинов и СпРМ может быть значим как при воспалительных заболеваниях, так и при онкологической патологии.

Благодаря открытию СпРМ и их эффектов может быть реализован новый превентивный терапевтический подход для многих заболеваний человека, в основе патогенеза которого лежит низкоинтенсивное хроническое воспаление [46]. Эндогенное производство СпРМ, полученных из ω -3 жирных кислот, можно модулировать приемом добавок незаменимых жирных кислот. Было показано, что применение добавок ω -3 полиненасыщенных жирных кислот увеличивало выработку резольвина Д5 как в группе здоровых добровольцев, так и у пациентов с заболеваниями периферических артерий. При этом в крови снижалась активация циркулирующих фагоцитов и подавлялось воспаление [47]. В то же время при ряде патологических состояний образование этих СпРМ может нарушаться. Так, при наличии ожирения, сопровождающего метаболический синдром, наблюдается дисбаланс выработки СпРМ, проявляющийся в снижении образования производных ω -3 полиненасыщенных жирных кислот. На мышинных моделях продемонстрировано, что диета с высоким содержанием жиров способствует блокировке выработки СпРМ [48]. Употребление добавок, содержащих ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, в течение 3 мес у пациенток с ожирением сопровождалось снижением уровня триацилглицеролов в сыворотке крови, снижением уровня инсулина сыворотки крови, а также выраженным противовоспалительным эффектом, который проявлялся в изменении концентрации цитокинов, молекул адгезии, концентрации белков острой фазы воспаления и липидных медиаторов (резольвин Д1, резольвин Д2), тогда как у пациенток, принимающих плацебо, подобные изменения не были выявлены [49]. Дальнейшее изучение эффектов и способов получения СпРМ может быть перспективным направлением для разработ-

ки практических инструментов борьбы со ЗНО и кардиометаболическими расстройствами [50].

Обнаруженные биологические эффекты данных метаболитов полиненасыщенных жирных кислот обеспечивают как их противовоспалительную активность, так и действие, способствующее разрешению воспалительного процесса и адекватному его завершению. Выявленные эффекты могут играть роль в улучшении прогноза течения опухолевого процесса при эффективной коррекции МС. СпМВ могут смещать поляризацию макрофагов с М1 на М2, тем самым влияя на биологическое поведение опухоли, тем не менее этот вопрос нуждается в детальном изучении. Кроме того, возможны и другие механизмы влияния медиаторов жировой ткани на течение опухолевого процесса.

Ассоциации медиаторов, регулирующих интенсивность воспаления, с метаболическим синдромом и злокачественными новообразованиями

Хорошо изучены молекулярные аспекты участия МС в канцерогенезе, такие как гиперинсулинемия и резистентность к инсулину, гипергликемия, гиперэстрогемия, гиперлептинемия и снижение уровня адипонектина в сыворотке крови. Все эти факторы участвуют в клеточной пролиферации, апоптозе, ангиогенезе, клеточной подвижности, повреждении ДНК активными формами кислорода вследствие избытка глюкозы. Кроме того, показано влияние адипокинов на активацию транскрипционных факторов и факторов роста и их рецепторов, таких как AMPK, SREBP-1, PPAR α , STAT3, NF- κ B, HIF α -1 и ER α , фактор роста эндотелия сосудов и его рецепторы, IGF-I, IGF-II, IGF-BPs, а также рецептор инсулиноподобного фактора роста I типа (IGF-IR), что объединяет патогенетические пути злокачественных новообразований и метаболического синдрома [18].

В настоящее время мало изучена взаимосвязь адипокинов и СпРМ. Имеющиеся литературные данные в основном касаются проблем ожирения и метаболического синдрома. Все исследователи сходятся во мнении, что имеется благоприятное действие ω -3 жирных кислот на инсулинорезистентность и воспаление, вызванное ожирением [51, 52]. Кроме того, метаболиты ω -3 полиненасыщенных жирных кислот могут модулировать выделение адипокинов, а сами обладают противовоспалительным эффектом и способствуют разрешению воспаления [39]. В частности, показано, что ω -3-жирные кислоты снижают уровень лептина и повышают уровень адипонектина за счет активации гена PPAR- γ и снижают уровень висфатина, лептина и резистина [22]. В эксперименте на мышах показано, что маресин-1 и резольвин улучшают чувствительность тканей к инсулину, маресин-1 значительно повышает уровень мРНК адипонектина, стимулирует высвобождение ади-

понектина, снижает уровень интерлейкина-1 и ослабляет воспаление в жировой ткани как на модели генетически обусловленного ожирения, так и при ожирении, связанном с высококалорийной диетой [52, 53]. Кроме того, показано, что у пациентов с МС (без онкологической патологии) после снижения веса статистически значимо повышается уровень резольвина Е в нейтрофилах [54]. При раке эндометрия и колоректальном раке, протекающем на фоне МС, показано, что адипокины сыворотки крови у этих больных вовлечены в процессы инвазии и метастазирования. В частности, в сыворотке крови больных раком эндометрия с метаболическим синдромом уровень лептина был в 3,6 раза выше, а уровень адипонектина на 52 % ниже, чем у больных РЭ без метаболического синдрома. Содержание лептина и адипонектина при РЭ ассоциировалось с наличием цервикальной инвазии, а также с наличием обменных нарушений. У больных раком ободочной кишки уровень лептина и адипонектина в сыворотке крови не зависел от наличия метаболического синдрома, но при этом снижение уровня лептина было ассоциировано с

наличием лимфогенных метастазов [55]. У пациентов с колоректальным раком без МС показано значительное снижение содержания липоксина А4 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми добровольцами. В ткани КРР выявлено снижение содержания противовоспалительного липоксина А4 при высоком содержании провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 β , ИЛ-6 по сравнению с окружающими тканями. Кроме того, на модели КРР *in vitro* показано, что липоксин А4 может ингибировать рост и миграцию клеток, не оказывая существенного влияния на апоптоз опухолевых клеток [56]. Кроме того, проканцерогенное действие СпРМ, помимо влияния на противовоспалительную активность, связывают еще и с такими критическими для опухоли процессами, как ангиогенез. В частности, на клеточных линиях рака желудка было показано влияние резольвина Д1 и липоксина В4 на снижение экспрессии мРНК проангиогенных факторов и снижение высвобождения VEGF-A через сигнальный путь STAT-3 [57]. При раке поджелудочной железы показано значимое увеличение (в 2–10 раз) содержания липоксинов



Рис. 1. Патогенез злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома. Примечание: рисунок выполнен авторами
Fig.1. Pathogenesis of cancer in metabolic syndrome patients. Note: created by the authors

A4, B4 и резольвинов D1, D2 в плазме крови по сравнению со здоровыми добровольцами. Важно отметить, что в данном исследовании пациенты и здоровые добровольцы имели нормальную массу тела. Кроме того, с помощью метода ROC-анализа показан высокий диагностический потенциал резольвина D1 как маркера рака поджелудочной железы [56]. В эксперименте на MCF7 клеточных линиях РМЖ показано, что резольвин D2 может синтезироваться как опухолевыми клетками, так и окружающими клетками стромы, а также присутствует в плазме в биологически активных концентрациях. Кроме того, резольвин D2 (в концентрации от 10 до 1000 нМ) способствовал пролиферации экспрессирующих рецепторы эстрогена опухолевых клеток линии (MCF-7), не влияя на количество ER-отрицательных клеток линии рака молочной железы MDA-MB-231 [58].

Исходя из вышесказанного, патогенез злокачественных новообразований на фоне МС может быть представлен следующим образом: метаболический синдром, включающий в качестве основного компонента ожирение, а в качестве дополнительных компонентов – нарушения углеводного и липидного обменов, и/или артериальную гипертензию, сопровождается инсулинорезистентностью и присутствием постоянной провоспалительной среды. Эти два ведущих патогенетических факто-

ра при метаболическом синдроме усугубляются и поддерживаются нарушением в метаболизме адипокинов, продуцируемых жировой тканью, а также блокировкой выработки СпРМ с противовоспалительным действием. На фоне этих метаболических нарушений, провоцируемых ожирением, возникают благоприятные условия для опухолевой трансформации и усугубляется течение опухолевого процесса (рис. 1).

Таким образом, можно сделать заключение, что важным условием течения опухолевого процесса является дисбаланс эндогенных провоспалительных и противовоспалительных медиаторов. Вероятно, ингибирование синтеза специализированных проразрешающих медиаторов может участвовать в регуляции перехода хронического низкоинтенсивного воспаления в рак, так как происходит пролонгированное воздействие их предшественников с провоспалительным действием. Данное взаимодействие нуждается в дальнейшем детальном изучении. Кроме того, совсем нет информации о взаимосвязи адипокинов и СпРМ при злокачественных новообразованиях, протекающих на фоне МС, хотя, вероятно, именно эти исследования могут прояснить возможность использования данных показателей в качестве маркеров эффективной коррекции метаболических нарушений у больных со злокачественными новообразованиями.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mili N., Paschou S.A., Goulis D.G., Dimopoulos M.A., Lambrinoudaki I., Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine*. 2021; 74(3): 478–97. doi: 10.1007/s12020-021-02884-x.
- Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом, разработанные по поручению Минздрава России и утвержденные Российским медицинским обществом по артериальной гипертензии и профильной комиссией по кардиологии. М., 2013. [*Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome developed on behalf of the Russian Ministry of Health and approved by the Russian Medical Society for Arterial Hypertension and the Specialized Commission on Cardiology*. Moscow, 2013. (in Russian)].
- Чернышова А.Л., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Шанишвили Е.В. Особенности гормонально-энергетического обмена у больных с гиперпластическими процессами и раком эндометрия на фоне метаболического синдрома. *Сибирский онкологический журнал*. 2015; 1(1): 5–12. [Chernyshova A.L., Kolomiets L.A., Yunusova N.V., Shanshashvili E.V. Hormonal and energetic changes in patients with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Siberian Journal of Oncology*. 2015; 1(1): 5–12. (in Russian)].
- Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Kishkina A.Y., Spirina L.V. The role of metabolic syndrome variant in the malignant tumors progression. *Diabetes Metab Syndr*. 2018; 12(5): 807–12. doi: 10.1016/j.dsx.2018.04.028.
- Conteduca V., Caffo O., Galli L., Maugeri A., Scarpi E., Maines F., Chiuri V.E., Lolli C., Kinspergher S., Schepisi G., Santoni M., Santini D., Fratino L., Burgio S.L., Salvi S., Menna C., De Giorgi U. Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018; 36(5). doi: 10.1016/j.urolonc.2018.01.007.
- Kokts-Porietis R.L., McNeil J., Nelson G., Courneya K.S., Cook L.S., Friedenreich C.M. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol*. 2020; 158(3): 727–33. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.06.488.
- Yang X., Li X., Dong Y., Fan Y., Cheng Y., Zhai L., Zhang S., Zhou J., Wang J. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12. doi: 10.3389/fendo.2021.780769.
- Buono G., Crispo A., Giuliano M., De Angelis C., Schettini F., Forestieri V., Lauria R., De Laurentiis M., De Placido P., Rea C.G., Pacilio C., Esposito E., Grimaldi M., Nocerino F., Porciello G., Giudice A., Amore A., Minopoli A., Botti G., De Placido S., Trivedi M.V., Arpino G. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020; 182(2): 401–9. doi: 10.1007/s10549-020-05701-7.
- Li Y., Zhao J., Wu X., Zhang Y., Jin Y., Cai W. Clinical and genomic characteristics of metabolic syndrome in colorectal cancer. *Aging (Albany NY)*. 2021; 13(4): 5442–60. doi: 10.18632/aging.202474.
- Bhome R., Peppas N., Karar S., McDonnell D., Mirnezami A., Hamady Z. Metabolic syndrome is a predictor of all site and liver-specific recurrence following primary resection of colorectal cancer: Prospective cohort study of 1006 patients. *Eur J Surg Oncol*. 2021; 47(7): 1623–8. doi: 10.1016/j.ejso.2020.12.016.
- Han F., Wu G., Zhang S., Zhang J., Zhao Y., Xu J. The association of metabolic syndrome and its components with the incidence and survival of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2021; 17(2): 487–97. doi: 10.7150/ijbs.52452.
- Zhou J., Massey S., Story D., Li L. Metformin: An Old Drug with New Applications. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(10): 2863. doi: 10.3390/ijms19102863.
- Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., Allam S., Bou Zerdan M., Bouferaa Y., Assi H.I. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(2): 786. doi: 10.3390/ijms23020786.
- Glavic Z., Zaric B., Resanovic I., Obradovic M., Mitrovic A., Radak D., Isenovic E.R. Link between Metabolic Syndrome and Insulin Resistance. *Curr Vasc Pharmacol*. 2017; 15(1): 30–9. doi: 10.2174/1570161114666161007164510.
- McCracken E., Monaghan M., Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 36(1): 14–20. doi: 10.1016/j.clindermatol.2017.09.004.
- Battelli M.G., Bortolotti M., Polito L., Bolognesi A. Metabolic syndrome and cancer risk: The role of xanthine oxidoreductase. *Redox Biol*. 2019; 21. doi: 10.1016/j.redox.2018.101070.
- Иванов В.В., Шахристова Е.В., Степанова Е.А., Носарева О.Л., Федорова Т.С., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Окислительный стресс: влияние на секрецию инсулина, рецепцию гормона адипоцитами и липолиз в жировой ткани. *Бюллетень сибирской медицины*. 2014; 13(3): 32–9. [Ivanov V.V., Shakhristova Y.V., Stepanya Y.A., Nosareva O.L., Fyodorova T.S., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. Oxidative stress: its role in

- insulin secretion, hormone reception by adipocytes and lipolysis in adipose tissue. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2014; 13(3): 32–9. (in Russian)]. doi: 10.20538/1682-0363-2014-3-32-39.
18. Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanas'ev S.G., Chernyshova A.L., Kudryavtsev I.V., Tsydenova A.A. Molecular targets for the therapy of cancer associated with metabolic syndrome (transcription and growth factors). *Asia Pac J Clin Oncol*. 2018; 14(3): 134–40. doi: 10.1111/ajco.12780.
 19. Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D. Hyperinsulinemia in Obesity, Inflammation, and Cancer. *Diabetes Metab J*. 2021; 45(3): 285–311. doi: 10.4093/dmj.2020.0250.
 20. Chen M., Linstra R., van Vugt M.A.T.M. Genomic instability, inflammatory signaling and response to cancer immunotherapy. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022; 1877(1). doi: 10.1016/j.bbcan.2021.188661.
 21. Di Zazzo E., Polito R., Bartollino S., Nigro E., Porcile C., Bianco A., Daniele A., Monchamont B. Adiponectin as Link Factor between Adipose Tissue and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(4): 839. doi: 10.3390/ijms20040839.
 22. Garikapati K.K., Ammu V.V.R.K., Krishnamurthy P.T., Chintamaneni P.K., Pindiprolu S.K.S.S. Type-II endometrial cancer: role of adipokines. *Arch Gynecol Obstet*. 2019; 300(2): 239–49. doi: 10.1007/s00404-019-05181-1.
 23. Kahn C.R., Wang G., Lee K.Y. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019; 129(10): 3990–4000. doi: 10.1172/JCI129187.
 24. Słabuszewska-Jóźwiak A., Lukaszuk A., Janicka-Kośnik M., Wdowiak A., Jakiel G. Role of Leptin and Adiponectin in Endometrial Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(10): 5307. doi: 10.3390/ijms23105307.
 25. Daley-Brown D., Oprea-Ilie G.M., Lee R., Pattillo R., Gonzalez-Perez R.R. Molecular cues on obesity signals, tumor markers and endometrial cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2015; 21(1): 89–106. doi: 10.1515/hmbci-2014-0049.
 26. Vavilova T.P., Pleten' A.P., Mikheev R.K. [Biological role of adipokines and their association with morbid conditions]. *Vopr Pitan*. 2017; 86(2): 5–13. Russian. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00028.
 27. Socol C.T., Chira A., Martínez-Sánchez M.A., Nuñez-Sánchez M.A., Maerescu C.M., Mierlita D., Rusu A.V., Ruiz-Alcaraz A.J., Trif M., Ramos-Molina B. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(9): 4713. doi: 10.3390/ijms23094713.
 28. İlhan T.T., Kebapçılar A., Yılmaz S.A., İlhan T., Kerimoglu O.S., Pekin A.T., Akyurek F., Unlu A., Celik C. Relations of Serum Visfatin and Resistin Levels with Endometrial Cancer and Factors Associated with its Prognosis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16(11): 4503–8. doi: 10.7314/apjcp.2015.16.11.4503.
 29. Stepien S., Olczyk P., Gola J., Komosińska-Vashev K., Mielczarek-Palacz A. The Role of Selected Adipocytokines in Ovarian Cancer and Endometrial Cancer. *Cells*. 2023; 12(8): 1118. doi: 10.3390/cells12081118.
 30. Michalczyk K., Niklas N., Rychlicka M., Cymbaluk-Płoska A. The Influence of Biologically Active Substances Secreted by the Adipose Tissue on Endometrial Cancer. *Diagnostics (Basel)*. 2021; 11(3): 494. doi: 10.3390/diagnostics11030494.
 31. Vriens K., Christen S., Parik S., Broekaert D., Yoshinaga K., Talebi A., Dehaers J., Escalona-Noguero C., Schmieder R., Cornfield T., Charlton C., Romero-Pérez L., Rossi M., Rinaldi G., Orth M.F., Boon R., Kerstens A., Kwan S.Y., Faubert B., Méndez-Lucas A., Kopitz C.C., Chen T., Fernandez-Garcia J., Duarte J.A.G., Schmitz A.A., Steigemann P., Najimi M., Hägebarth A., van Ginderachter J.A., Sokal E., Gotoh N., Wong K.K., Verfaillie C., Derua R., Munck S., Yuneva M., Beretta L., DeBerardinis R.J., Swinnen J.V., Hodson L., Cassiman D., Verslype C., Christian S., Grünwald S., Grünwald T.G.P., Fendt S.M. Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer plasticity. *Nature*. 2019; 566(7744): 403–6. doi: 10.1038/s41586-019-0904-1.
 32. Куликов В.А., Гребенников И.Н. Резолвины, протектины, мaresины: новые медиаторы воспаления. *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. 2012; 2: 25–30. [Kulikov V.A., Grebennikov I.N. Resolvins, protectins, maresins: new mediators of inflammation. *Bulletin of Vitebsk State Medical University*. 2012; 2: 25–30. (in Russian)].
 33. Panigrahy D., Gilligan M.M., Serhan C.N., Kashfi K. Resolution of inflammation: An organizing principle in biology and medicine. *Pharmacol Ther*. 2021; 227. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107879.
 34. Tang S., Wan M., Huang W., Stanton R.C., Xu Y. Maresins: Specialized Proresolving Lipid Mediators and their Potential Role in Inflammatory-Related Diseases. *Mediators Inflamm*. 2018. doi: 10.1155/2018/2380319.
 35. Kelly A.G., Panigrahy D. Targeting Angiogenesis via Resolution of Inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2023; 13(3). doi: 10.1101/cshperspect.a041172.
 36. Liotti F., Marotta M., Melillo R.M., Prevete N. The Impact of Resolution of Inflammation on Tumor Microenvironment: Exploring New Ways to Control Cancer Progression. *Cancers (Basel)*. 2022; 14(14): 3333. doi: 10.3390/cancers14143333.
 37. Dyall S.C., Balas L., Bazan N.G., Brenna J.T., Chiang N., da Costa Souza F., Dalli J., Durand T., Galano J.M., Lein P.J., Serhan C.N., Taha A.Y. Polyunsaturated fatty acids and fatty acid-derived lipid mediators: Recent advances in the understanding of their biosynthesis, structures, and functions. *Prog Lipid Res*. 2022; 86. doi: 10.1016/j.plipres.2022.101165.
 38. Doğan E.S.K., Doğan B., Fentoğlu Ö., Kırzioğlu F.Y. The role of serum lipoxin A4 levels in the association between periodontal disease and metabolic syndrome. *J Periodontal Implant Sci*. 2019; 49(2): 105–13. doi: 10.5051/jpis.2019.49.2.105.
 39. Denisenko Y.K., Kytikova O.Y., Novgorodtseva T.P., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A., Kantur T.A. Lipid-Induced Mechanisms of Metabolic Syndrome. *J Obes*. 2020. doi: 10.1155/2020/5762395.
 40. Börgeson E., Godson C. Resolution of inflammation: therapeutic potential of pro-resolving lipids in type 2 diabetes mellitus and associated renal complications. *Front Immunol*. 2012; 3: 318. doi: 10.3389/fimmu.2012.00318.
 41. Kolawole O.R., Kashfi K. NSAIDs and Cancer Resolution: New Paradigms beyond Cyclooxygenase. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1432. doi: 10.3390/ijms23031432.
 42. Serhan C.N., Levy B.D. Resolvins in inflammation: emergence of the pro-resolving superfamily of mediators. *J Clin Invest*. 2018; 128(7): 2657–69. doi: 10.1172/JCI97943.
 43. Shan K., Feng N., Cui J., Wang S., Qu H., Fu G., Li J., Chen H., Wang X., Wang R., Qi Y., Gu Z., Chen Y.Q. Resolvin D1 and D2 inhibit tumour growth and inflammation via modulating macrophage polarization. *J Cell Mol Med*. 2020; 24(14): 8045–56. doi: 10.1111/jcmm.15436.
 44. Ji R.R. Specialized Pro-Resolving Mediators as Resolution Pharmacology for the Control of Pain and Itch. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*. 2023; 63: 273–93. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-051921-084047.
 45. Martínez-Fernández L., Laiglesia L.M., Huerta A.E., Martínez J.A., Moreno-Aliaga M.J. Omega-3 fatty acids and adipose tissue function in obesity and metabolic syndrome. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2015; 121(Pt A): 24–41. doi: 10.1016/j.prostaglandins.2015.07.003.
 46. Serhan C.N., Sulciner M.L. Resolution medicine in cancer, infection, pain and inflammation: are we on track to address the next Pandemic? *Cancer Metastasis Rev*. 2023; 42(1): 13–7. doi: 10.1007/s10555-023-10091-5.
 47. Harwood J.L. Polyunsaturated Fatty Acids: Conversion to Lipid Mediators, Roles in Inflammatory Diseases and Dietary Sources. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(10). doi: 10.3390/ijms24108838.
 48. Al-Shaer A.E., Buddenbaum N., Shaikh S.R. Polyunsaturated fatty acids, specialized pro-resolving mediators, and targeting inflammation resolution in the age of precision nutrition. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2021; 1866(7). doi: 10.1016/j.bbalip.2021.158936.
 49. Polus A., Zapala B., Razny U., Gielicz A., Kiec-Wilk B., Malczewska-Malec M., Sanak M., Childs C.E., Calder P.C., Dembinska-Kiec A. Omega-3 fatty acid supplementation influences the whole blood transcriptome in women with obesity, associated with pro-resolving lipid mediator production. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1861(11): 1746–55. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.08.005.
 50. Dubé L., Spahis S., Lachaine K., Lemieux A., Monhem H., Poulin S.M., Randoll C., Travaillaud E., Ould-Chikh N.E., Marcil V., Delvin E., Levy E. Specialized Pro-Resolving Mediators Derived from N-3 Polyunsaturated Fatty Acids: Role in Metabolic Syndrome and Related Complications. *Antioxid Redox Signal*. 2022; 37(1–3): 54–83. doi: 10.1089/ars.2021.0156.
 51. Sáinz N., Fernández-Galilea M., Costa AGV, Prieto-Hontoria P.L., Barraco G.M., Moreno-Aliaga M.J. n-3 polyunsaturated fatty acids regulate chemerin in cultured adipocytes: role of GPR120 and derived lipid mediators. *Food Funct*. 2020; 11(10): 9057–66. doi: 10.1039/d0fo01445a.
 52. Martínez-Fernández L., González-Muniesa P., Laiglesia L.M., Sáinz N., Prieto-Hontoria P.L., Escoté X., Odriozola L., Corrales F.J., Arbones-Mainar J.M., Martínez J.A., Moreno-Aliaga M.J. Maresin 1 improves insulin sensitivity and attenuates adipose tissue inflammation in ob/ob and diet-induced obese mice. *FASEB J*. 2017; 31(5): 2135–45. doi: 10.1096/fj.201600859R.
 53. Юнусова Н.В., Кондакова И.В., Коломиец Л.А., Афанасьев С.Г., Чернышова А.Л., Шатохина О.В., Фролова А.Е., Зhiwei Zh., Wei W. Адипокины и их рецепторы у больных раком эндометрия и ободочной кишки: связь с инвазией и метастазированием. *Вопросы онкологии*. 2015; 61(4): 619–23. [Yunusova N.V., Kondakova I.V., Kolomiets L.A., Afanasiev S.G., Chernyshova A.L., Shatohina O.V., Frolova A.E., Zhiwei Zh., Wei W. Serum adipokines and their receptors in endometrial and colon cancer patients: relationship with tumor invasion and metastasis. *Problems in Oncology*. 2015; 61(4): 619–23. (in Russian)].
 54. Barden A., Shinde S., Tsai I.J., Croft K.D., Beilin L.J., Puddey I.B., Mori T.A. Effect of weight loss on neutrophil resolvins in the metabolic syndrome. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019; 148: 25–9. doi: 10.1016/j.plefa.2019.07.001.

55. Liu H., Zeng J., Huang W., Xu Q., Ye D., Sun R., Zhang D. Colorectal Cancer Is Associated with a Deficiency of Lipoxin A₂, an Endogenous Anti-inflammatory Mediator. *J Cancer*. 2019; 10(19): 4719–30. doi: 10.7150/jca.32456.
56. Blogowski W., Dolegowska K., Deskur A., Dolegowska B., Starzynska T. Lipoxins and Resolvins in Patients With Pancreatic Cancer: A Preliminary Report. *Front Oncol*. 2022; 11. doi: 10.3389/fonc.2021.757073.
57. Torres W., Pérez J.L., Díaz M.P., D'Marco L., Checa-Ros A., Carrasquero R., Angarita L., Gómez Y., Chacín M., Ramírez P., Villasmil N., Durán-Aguero S., Cano C., Bermúdez V. The Role of Specialized Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation-Induced Carcinogenesis. *Int J Mol Sci*. 2023; 24(16). doi: 10.3390/ijms241612623.
58. Al-Zaubai N., Johnstone C.N., Leong M.M., Li J., Rizzacasa M., Stewart A.G. Resolvin D2 supports MCF-7 cell proliferation via activation of estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 2014; 351(1): 172–80. doi: 10.1124/jpet.114.214403.

Поступила/Received 29.06.2023

Одобрена после рецензирования/Revised 18.09.2023

Принята к публикации/Accepted 22.04.2024

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Серета Елена Евгеньевна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). E-mail: shashova7ssmu@gmail.com. SPIN-код: 5079-8784. Researcher ID (WOS): D-1472-2012. Author ID (Scopus): 54994115800. ORCID: 0000-0002-7752-9346.

Чернышова Алена Леонидовна, доктор медицинских наук, профессор РАН, главный научный сотрудник отделения гинекологии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 2522-7513. Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Мамонова Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, врач-терапевт, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 5118-9698.

Какурина Гелена Валерьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; доцент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 1896-3144. Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Юнусова Наталья Валерьевна, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3513-1888. Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Сиденко Евгения Александровна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; ассистент кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Томск, Россия). SPIN-код: 3736-0140. Researcher ID (WOS): AAG-1291-2021. Author ID (Scopus): 57216126104. ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9832-5229. Researcher ID (WOS): C-9900-2017. Author ID (Scopus): 37037590600. ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Кондакова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биохимии опухолей, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (г. Томск, Россия). SPIN-код: 9338-4149. Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

ВКЛАД АВТОРОВ

Серета Елена Евгеньевна: разработка концепции статьи, дизайна, написание обзора.

Чернышова Алена Леонидовна: анализ и интерпретация данных, научное редактирование.

Мамонова Татьяна Юрьевна: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Какурина Гелена Валерьевна: анализ и интерпретация данных, написание обзора.

Юнусова Наталья Валерьевна: анализ и интерпретация данных, критический пересмотр.

Сиденко Евгения Александровна: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Коршунов Дмитрий Афанасьевич: отбор публикаций, анализ литературных данных.

Кондакова Ирина Викторовна: критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, научное редактирование.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой части работы.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Автор Кондакова И.В. (доктор медицинских наук, профессор) является ответственным секретарем «Сибирского онкологического журнала». Авторам неизвестно о каком-либо другом потенциальном конфликте интересов, связанном с этой статьей.

ABOUT THE AUTHORS

Elena E. Sereda, MD, DSc, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). E-mail: shashova7ssmu@gmail.com. Researcher ID (WOS): D-1472-2012. Author ID (Scopus): 54994115800. ORCID: 0000-0002-7752-9346.

Alena L. Chernyshova, MD, DSc, Professor, Chief Researcher, Department of Gynecological Oncology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8608-2012. Author ID (Scopus): 55220758100. ORCID: 0000-0002-8194-2811.

Tatiana Yu. Mamonova, MD, PhD, Therapist, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia).

Gelena V. Kakurina, MD, PhD, Senior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course in Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8668-2012. Author ID (Scopus): 23667534500. ORCID: 0000-0002-4506-9429.

Natalia V. Yunusova, MD, DSc, Chief Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology with Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9275-2012. Author ID (Scopus): 8354141400. ORCID: 0000-0003-4595-4177.

Evgenia A. Sidenko, MD, PhD, Junior Researcher, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Assistant, Department of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University of the Ministry of Health of Russia (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): AAG-1291-2021. Author ID (Scopus): 57216126104. ORCID: 0000-0001-5838-9459.

Dmitry A. Korshunov, MD, PhD, Research, Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-9900-2017. Author ID (Scopus): 37037590600. ORCID: 0000-0002-1058-3882.

Irina V. Kondakova, MD, DSc, Professor, Head of the Laboratory of Tumor Biochemistry, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Tomsk, Russia). Researcher ID (WOS): C-8658-2012. Author ID (Scopus): 6701872510. ORCID: 0000-0002-0947-8778.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Elena E. Sereda: study concept and design, writing of the manuscript.

Alena L. Chernyshova: data analysis and interpretation, scientific editing.

Tatiana Yu. Mamonova: selection of publications, literature data analysis.

Gelena V. Kakurina: data analysis and interpretation, review writing.

Natalya V. Yunusova: data analysis and interpretation, critical revision.

Evgenia A. Sidenko: selection of publications, literature data analysis.

Dmitry A. Korshunov: selection of publications, literature data analysis.

Irina V. Kondakova: critical revision with introduction of valuable intellectual content, scientific editing.

All authors approved the final version of the manuscript prior to publication and agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work were appropriately investigated and resolved.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interests

Prof. Kondakova I.V. is an executive editor of the editorial board of Siberian Journal of Oncology. The authors are not aware of any other potential conflicts of interest related to this manuscript.