

І.Б. Щепотін, О.С. Зотов, Р.В. Любота, І.І. Любота*

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ НЕГАТИВНОГО ВПЛИВУ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА РИЗИК ВИНИКНЕННЯ ТА ПРОГНОЗ ПЕРЕБІГУ РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ЖІНОК У ПОСТМЕНОПАУЗІ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

*Київський міський клінічний онкологічний центр, Київ

Рак молочної залози та метаболічний синдром залишаються одними з найбільш актуальних проблем сучасної медицини в усьому світі, адже вони значно зменшують тривалість життя.

В усьому світі рак молочної залози (РМЗ) є найпоширенішою формою злоякісних новоутворень серед жіночого населення: 22,9% від усіх злоякісних новоутворень у жінок становить РМЗ. 2008 року у світі зареєстровано 458 503 випадків смерті від РМЗ, що склало 13,7% випадків смерті від злоякісних пухлин серед жіночого населення [77].

2005 року Міжнародна діабетична федерація (IDF) назвала метаболічний синдром (МС) однією з головних проблем сучасної медицини, оскільки наявність останнього збільшує загальну смертність населення. Розповсюдженість МС досягла масштабів пандемії. В економічно розвинутих країнах на МС хворіють 25-35% населення усіх вікових груп, ця цифра збільшується з віком і досягає 42-43,5% у віковій групі понад 60 років [35].

Незважаючи на досягнуті успіхи у ранній діагностиці, лікуванні та профілактиці РМЗ, питання про прогнозування перебігу даного захворювання залишається відкритим. Концепцію впливу метаболічних порушень на ризик виникнення злоякісних новоутворень вперше було висловлено німецьким біохіміком Отто Варбургом понад 80 років тому. Проте вона залишалася без уваги протягом багатьох десятиліть. Відновлення інтересу до цієї концепції пов'язано з впровадженням молекулярних досліджень в онкологічну практику. На даний час вплив метаболічних порушень, асоційованих з ожирінням, гіперінсулінемією та метаболічним синдромом, на ризик виникнення та прогресування РМЗ доведено у низці клінічних досліджень [4, 18, 21, 38, 41, 46, 47, 56, 58, 63-65].

У даній праці розглянуто основні гіпотези, що пояснюють молекулярну основу причинно-

наслідкових зв'язків між МС і ризиком виникнення та прогресування РМЗ у жінок у постменопаузі.

Теоретичне обґрунтування зв'язку метаболічного синдрому та раку молочної залози

Існує декілька гіпотез, що пояснюють взаємозв'язок МС і РМЗ у постменопаузі. Перша ґрунтується на здатності жирової тканини молочних залоз збільшувати локальну концентрацію естрогенів шляхом периферичної ароматизації андрогенів, друга – на мітогенному впливі інсуліну та інсуліноподібного чинника росту (IGF) на епітелій молочних залоз. Третя гіпотеза впливає зі здатності жирової тканини виконувати авто-, пара- та ендокринну регуляцію через секрецію великої кількості біологічно активних речовин (табл. 1), дія яких зумовлює різноманітні ефекти, у т.ч. потенційно канцерогенні.

Гіперестрогенізація у жінок у постменопаузі

Естрогени відіграють ключову роль у процесах проліферації та диференціації епітелію молочних залоз, тим самим не лише регулюючи нормальний ріст і розвиток останніх, а й сприяючи виникненню та прогресуванню РМЗ. Підвищення концентрації естрогенів та/або збільшення кількості рецепторів до них в епітелії молочних залоз значно збільшує ризик виникнення РМЗ. Найбільш переконливим, але опосередкованим, доказом ролі естрогенів у виникненні РМЗ у жінок з МС є пряма залежність між збільшенням їх концентрації в периферичній крові жінок у постменопаузі та збільшенням індексу маси тіла. Проте дана залежність спостерігається лише після настання менопаузи, адже гіперестрогенемія як наслідок ожиріння не є характерною для жінок у пременопаузі.

Біосинтез естрогенів відбувається за участю ферменту ароматази, ізоформи цитохрому Р-450, який головним чином синтезується в яєч-

Таблиця 1

Експресія рецепторів і пептидів, асоційованих із гормонами білої жирової тканини [3]

Рецептори	
Мембранні	
гормонів	інсуліну, глюкагону, соматотропіну, тиреотропіну, гастрину
цитокінів	інтерлейкіну-6 (IL-6), чинника некрозу пухлини (TNF- α), лептину
катехоламінів	α - і β -адренорецептори
Ядерні	
гормонів	естрогенів, андрогенів, глюкокортикоїдів, прогестерону
Пептиди	
системи цитокінів	IL-6, TNF- α , лептин
системи фібринолізу	інгібітор-1 активатора плазміногену (PAI-1)
системи комплементу	адипсин, адипонектин
системи регуляції артеріального тиску	ангіотензиноген, ангіотензин I і II, ренін
системи стероїдогенезу	ароматаза, 11 β -стероїддегідрогеназа

никах, надниркових залоз, м'язовій і жировій тканинах. Схему синтезу естрогенів у репродуктивний і постменопаузний періоди зображено на рисунку 1. У постменопаузі, після затухання функції яєчників, естроген-синтезуючу функцію виконує жирова тканина, у тому числі жирова тканина молочної залози [29]. Концентрація естрогенів у тканині молочної залози після настання менопаузи у 10 разів перевищує концентрацію естрогенів у периферичній крові [75]. Є дані, які свідчать про пряму залежність між надмірною ферментативною активністю ароматази у певних ділянках молочної залози, що призводить до локальної гіперестрогенізації цих ділянок, і розвитком у них злоякісних пухлин [10].

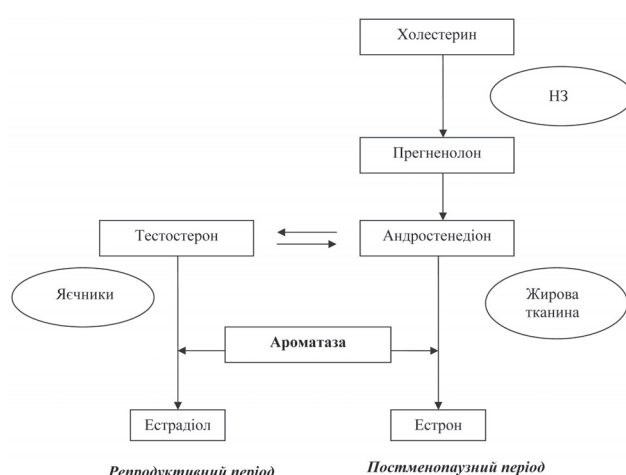


Рис. 1. Схема синтезу естрогенів у репродуктивний і постменопаузний періоди:
НЗ – надниркові залози.

Інсулінорезистентність і гіперінсулінемія

У віці 30-40 років розпочинається і в подальшому прогресує процес зниження чутливості гіпоталамічних центрів, які регулюють продукцію соматотропіну (СТГ), до гальмування їх глюкозою. На певному етапі це сприяє гіперпродукції СТГ, що призводить до зниження використання глюкози периферичними тканинами та розвитку інсулінорезистентності й компенсаторної гіперінсулінемії. В умовах браку утилізації глюкози основним енергетичним субстратом стають вільні жирні кислоти. Надмірне використання (окислення) останніх призводить до вторинного пригнічення секреції СТГ (соматоплаузи) та розвитку ожиріння [1]. Механізм канцерогенезу в умовах гіперінсулінемії полягає у злоякісній трансформації клітин внаслідок генетичних мутацій, що виникають на тлі гіперпроліферації та пригнічення апоптозу. Інсулін бере участь у процесах не лише виникнення пухлин, а й пухлинної прогресії через наявність інсулінових рецепторів на мембранах нормальних і пухлинних клітин. Після зв'язування інсуліну з інсуліновими рецепторами (IR) на мембрані клітини відбувається активація внутрішньоклітинного рецептора інсуліну, так званого субстрату інсулінового рецептора (IRS), який запускає сигнальні шляхи мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) і фосфатидилінозитол-3-кінази (PI3K). Це приводить до переходу клітин з G1 у S період клітинного циклу, проліферації та пригнічення апоптозу клітин [27, 30, 69, 83].

Окрім прямого, інсулін справляє опосередкований мітогенний вплив, який реалізується

шляхом стимуляції синтезу та активації IGF. Інсуліноподібні чинники росту, або соматомедини, утворюються в основному в печінці, м'язовій і жировій тканині під дією СТГ. Виділено два види IGF: інсуліноподібний чинник росту I (IGF-I) та інсуліноподібний чинник росту II (IGF-II). Обидва IGF беруть участь у розвитку плода; у постембріональний період основне значення у регуляції росту має IGF-I. Фізіологічну роль IGF-II у постембріональному розвитку поки не встановлено. IGF-I здійснює ендо-, авто- та паракринну регуляцію процесів росту та розвитку організму. Концентрація IGF-I у крові залежить від рівня інших гормонів. СТГ, інсулін, статеві та тиреоїдні гормони стимулюють, а глюкокортикоїди пригнічують продукцію IGF-I. Ця особливість визначає синергізм стимулюючого впливу СТГ, інсуліну, статевих і тиреоїдних гормонів на процеси проліферації та диференціації клітин і гальмівний вплив глюкокортикоїдів на вищезгадані процеси. Механізм дії IGF, як і інсуліну, реалізується через активацію MAPK і PI3K сигнальних шляхів. Інсулін та соматомедини мають подібну молекулярну структуру, тому можлива перехресна взаємодія інсуліну з IGF-рецепторами (IGF-R). Проте афінність інсуліну до власних рецепторів у 100-1000 разів більша, ніж до IGF-R. Тому інсулін може стимулювати проліферацію та диференціацію клітин, зв'язуючись з IGF-R, лише у високих концентраціях, що характерно для гіперінсулінемії. Механізм мітогенної дії інсуліну та IGF-I схематично зображено на рисунку 2. Також за гіперінсулінемії знижується синтез IGF-зв'язуючого протеїну гепатоцитами, що збільшує біодоступність IGF, який у високих концентраціях здатен зв'язуватися з інсуліновими рецепторами [23, 45].

Вплив інсуліну на ризик розвитку та прогресування РМЗ доведено у клінічних дослідженнях [53, 54]. Крім того, відомо, що гіперінсулінемія є незалежним прогностичним чинником перебігу РМЗ, адже наявність останньої у хворих значно зменшує загальне та безрецидивне виживання незалежно від рецепторного статусу пухлини [24].

Синергічна дія інсуліну та естрогенів

Естрогени, взаємодіючи з естрогеновими рецепторами (ЕР), стимулюють клітинну проліферацію шляхом активації MAPK і PI3K сигнальних шляхів. Інсулін та IGF-I активують рецептори до естрогенів у ядрах клітин РМЗ і сприяють росту та розмноженню ЕР-позитивних клітин-

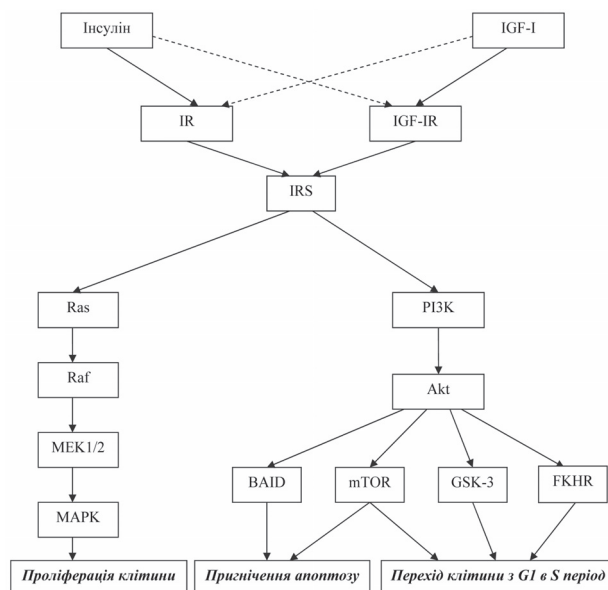


Рис. 2. Механізм мітогенної дії інсуліну та IGF-I (схема): IGF-I – інсуліноподібний чинник росту I, IR – рецептор до інсуліну, IRS – субстрат інсулінового рецептора, MAPK – міоген-активована протеїнкіназа, PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа, Ras, Raf, MEK1/2, Akt, BAID, mTOR, GSK-3, FKHR – сигнальні протеїни.

них ліній людського РМЗ in vitro навіть за відсутності естрадіолу [28, 57, 71]. В ЕР-позитивних клітинах МСF-7 клітинних ліній РМЗ IGF-I та естрогени діють синергічно, у декілька разів збільшуючи кількість мітозів порівняно з дією одного з чинників, проте після втрати МСF-7-клітинами рецепторів до естрогенів вони втрачають здатність до поділу під впливом естрогенів і/або IGF-I [13]. Отже, інсулін, IGF-I та естрогени синергічно стимулюють проліферативні процеси епітеліальних клітин молочних залоз. З огляду на те, що у жінок із метаболічним синдромом спостерігається гіперінсулінемія та гіперестрогенізація, цілком логічним виглядає твердження про наявність підвищеного порівняно з жінками без МС ризику розвитку та/або несприятливого перебігу РМЗ за рахунок синергічної дії інсуліну, IGF-I та естрогенів. Натомість дана гіпотеза вимагає більш детального вивчення in vivo.

Вплив гіперінсулінемії на концентрацію глобуліну, що зв'язує статеві гормони (SHBG)

Асоційоване з МС підвищення концентрації інсуліну та IGF-I призводить до зниження у периферичній крові рівня глобуліну, що зв'язує

статеві гормони [52, 67]. Основною функцією SHBG є зв'язування циркулюючих у крові естрогенів та тестостерону, тому зі зниженням його концентрації зростає кількість біодоступних статевих гормонів. У жінок у постменопаузі ризик виникнення РМЗ прямо пропорційний концентрації біодоступних статевих гормонів та обернено пропорційний рівню SHBG. Ця залежність не простежується у жінок у пременопаузі [81].

SHBG може безпосередньо впливати на клітини РМЗ шляхом пригнічення естрадіол-асоційованої проліферації клітин і нівелює антиапоптичну дію естрогенів у MCF-7 клітинних лініях [11, 19, 20]. Отже, SHBG як регулятор біодоступності статевих гормонів відіграє одну з ключових ролей у блокуванні проліферативної та антиапоптичної дії естрогенів на епітелій молочної залози.

Роль адипокінів у канцерогенезі раку молочної залози

У дослідженнях *in vitro* доведено, що додавання жирової тканини до культивованих клітинних ліній людського РМЗ призводить до підвищення проліферації та інвазійного потенціалу клітин, сприяє ангіогенезу та пригнічує апоптоз [37, 49]. Цей вплив жирової тканини на клітини РМЗ реалізується завдяки її здатності продукувати біологічно активні речовини – адипокіни.

Адипокіни (адипоцитокіни, *adipose derived hormones*) – це біологічно активні речовини, що продукуються клітинами білої жирової тканини та беруть участь у регуляції клітинного метаболізму (табл. 1). На даний час вивчено біологічні ефекти більшості адипоцитокінів і встановлено, що у виникненні та прогресуванні РМЗ основну роль відіграють такі: лептин, адипонектин, TNF- α та IL-6.

Лептин – гормоноподібна речовина цитокінового класу, споріднена з IL-6, основна фізіологічна функція якої – пригнічення апетиту. Вважається, що лептин діє на гіпоталамус, блокуючи синтез і секрецію нейропептиду Y, який викликає відчуття голоду. Вроджений дефіцит лептину у людини призводить до розвитку тяжкої форми аліментарного ожиріння. Натомість у більшості випадків ожиріння супроводжується зниженням чутливості гіпоталамічних рецепторів до аноректичної дії гормону, що викликає компенсаторну гіперлептинемію. Лептин бере участь і в багатьох інших процесах, починаючи з репродукції та лактації до проліферації та диференціації клітин [3].

Експериментально доведено, що додавання

лептину до культивованих T47D [32, 44] і MCF-7 [16, 59] клітинних ліній РМЗ стимулює проліферацію клітин. Активуючи рецептори до лептину (Lep-R), які експресують клітини РМЗ, даний адипокін стимулює проліферацію, міграцію та інвазію клітин, а також пригнічує апоптоз через MAPK, STAT3 і PI3K сигнальні шляхи [8, 16, 32, 44, 59]. Крім прямої мітогенної дії на епітелій молочної залози, лептин стимулює локальний синтез естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів; безпосередньо активує α -естрогенові рецептори (ER α); блокує протеосомальну деградацію ER α , індуковану ICI 182780, знижуючи тим самим ефективність гормонотерапії РМЗ [5]. Механізм дії лептину на епітелій молочних залоз схематично зображено на рисунку 3.

У клінічних дослідженнях доведено, що наявність Lep-R в клітинах РМЗ асоціюється з наявністю несприятливих чинників прогнозу перебігу останнього (великий розмір пухлини, наявність метастазів в регіонарних лімфатичних вузлах), що в свою чергу призводить до зменшення загальної та безрецидивної виживаності хворих [36, 40, 78].

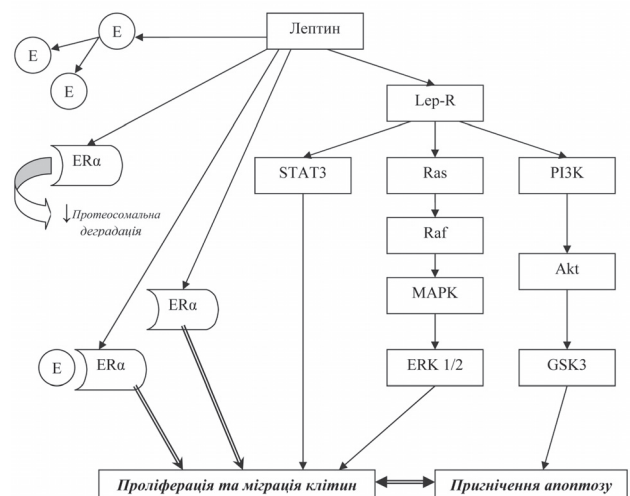


Рис. 3. Механізм дії лептину на епітелій молочних залоз (схема): E – естрогени, ER α – α -естрогенові рецептори, MAPK – міоген-активована протеїнкіназа, PI3K – фосфатидилінозитол-3-кіназа, STAT3 – *signal transducer and activator of transcription 3*, Ras, Raf, ERK1/2, Akt, GSK-3 – сигнальні протеїни.

Адипонектин (APN) – адипоцитокін, який синтезується виключно адипоцитами і справляє виражену протизапальну та інсулін-сенситілізуючу дію [61, 80]. В організмі людини виявлено два види рецепторів до адипонектину: Adi-

poR1 та AdipoR2. AdipoR1 експресують клітини різних тканин, у тому числі й епітелій молочних залоз. Найбільшу кількість AdipoR2 виявлено в гепатоцитах [79]. Роль адипонектину в канцерогенезі цілком не вивчено, проте результати клінічних досліджень вказують на збільшення ризику виникнення РМЗ зі зниженням концентрації APN в плазмі крові у хворих на МС [50, 55]. Механізм антиканцерогенної дії пов'язано з активацією адинозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (AMPK), що призводить до затримки клітин у G1 фазі клітинного циклу, пригнічення проліферації та активації апоптозу [33]. Крім того, адипонектин знижує продукцію активних форм кисню, що гальмує активацію MAPK, пригнічує клітинну проліферацію [26, 62] та інгібує ангиогенез у пухлині *in vitro* [9].

Чинник некрозу пухлин α – прозапальний цитокін, який синтезується макрофагами, лімфоцитами, адипоцитами. Тривалий час вважали, що секреція TNF- α макрофагами викликає некроз пухлин [12]. Проте останнім часом роль TNF- α в канцерогенезі переглянуто. Встановлено, що цей цитокін бере активну участь в індукції канцерогенезу та пухлинній прогресії [15, 43, 73]. TNF- α стимулює утворення циклооксигенази-2 (COX-2) – ферменту, що бере участь у синтезі простагландинів (PGE). Останні активують чинник росту епітелію (EGF), чинник росту ендотелію судин (VEGF) та IGF-I, які стимулюють проліферацію клітин [7, 14, 43]. Клінічно доведено, що збільшення концентрації TNF- α у сироватці крові асоціюється зі зниженням загального виживання онкологічних хворих [34].

Інтерлейкін-6 – прозапальний цитокін, який у фізіологічних умовах продукується макрофагами та Т-лімфоцитами і стимулює дозрівання В-лімфоцитів. За ожиріння рівень IL-6 у периферичній крові збільшується за рахунок синтезу останнього адипоцитами [42]. Після з'єднання IL-6 із власними рецепторами відбувається активація MAPK, STAT3 і PI3K сигнальних шляхів [72], роль яких у канцерогенезі описано вище. Також IL-6 стимулює локальний синтез естрогенів за рахунок ароматизації андрогенів [68]. Цікавим є той факт, що на ранніх стадіях РМЗ IL-6 гальмує прогресування хвороби, проте збільшення його концентрації у сироватці крові хворих на метастатичний РМЗ значно погіршує прогноз перебігу останнього [6].

Загальну схему молекулярних механізмів, які пояснюють причинно-наслідковий зв'язок між

метаболічним синдромом і РМЗ, наведено на рисунку 4.

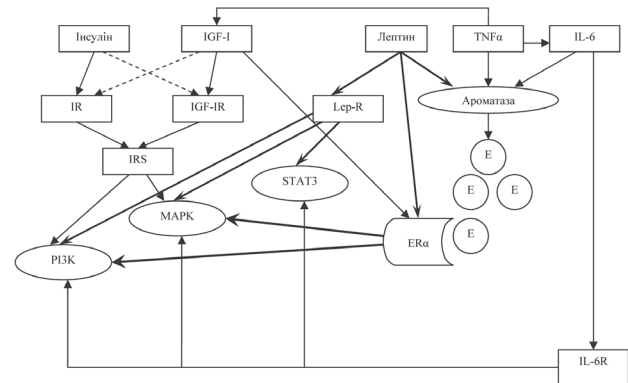


Рис. 4. Молекулярні механізми зв'язку між метаболічним синдромом і раком молочної залози (схема).

Наслідки для профілактики та лікування

З огляду на все викладене вище негативний вплив метаболічних порушень, що спостерігаються за МС, на ризик виникнення та перебіг РМЗ у постменопаузі не викликає сумніву. Тому адекватна корекція метаболічного синдрому може бути додатковим напрямком спеціального лікування, а також заходом первинної та вторинної профілактики РМЗ.

Як зазначалося вище, у жінок із МС у постменопаузі спостерігається локальна гіперестрогенізація, яка є наслідком надмірного синтезу ферменту ароматази жировою тканиною. Тому можливим методом профілактики РМЗ у хворих на МС у постменопаузі є застосування антиестрогенів та інгібіторів ароматази. На даний час антиестрогени, такі як тамоксифен, є препаратами першої лінії у лікуванні ER-позитивного РМЗ. Прямий механізм дії тамоксифену пов'язано з його здатністю викликати протеосомальну деградацію ER α . Крім цього, антимітогенний ефект тамоксифену реалізується шляхом зниження концентрації IGF-I у периферичній крові [31, 66]. Проте з огляду на здатність лептину знижувати ефективність антиестрогенів призначення інгібіторів ароматази у хворих на РМЗ із гіперлептинемією може виявитися більш ефективним. Хоча клінічних даних, які б підтверджували дану гіпотезу, наразі немає.

Останнім часом великий інтерес в онкологів викликає препарат метформін. Результати кількох ретроспективних клінічних досліджень вказують на менш агресивний перебіг РМЗ у хво-

рих на цукровий діабет 2-го типу, які приймали метформін [25, 39, 70, 76].

Лептин є потенційною терапевтичною мішенню для профілактики та лікування РМЗ. Розроблено пегельований антагоніст лептинових рецепторів (PEG-LPrA2), ефективність і безпечність якого випробовують на тваринах [60].

Застосування аспірину та інших інгібіторів СОХ-2 є ще одним можливим методом профілактики, адже вони знижують ризик виникнення РМЗ через нівелювання мітогенного впливу прозапальних цитокінів (TNF- α , IL-6) [17, 22, 74, 82].

Дані про механізм впливу гіперінсулінемії та збільшення концентрації IGF-I на канцерогенез стали підґрунтям для розробки таргетних препаратів, які блокують IGF-IR. Ці лікарські засоби наразі проходять клінічні випробування.

Крім медикаментозних впливів, для зменшення ризику та поліпшення прогнозу перебігу РМЗ у хворих із МС важливими є нормалізація маси тіла, дотримання дієти та збільшення фізичної активності [51].

Отже, рак молочної залози та метаболічний синдром залишаються одними з найбільш актуальних проблем сучасної медицини в усьому світі. У даному огляді висвітлено молекулярні шляхи, які лежать в основі негативного впливу метаболічного синдрому на ризик виникнення та прогноз перебігу раку молочної залози. Ліпше розуміння цих шляхів допоможе оптимізувати профілактику та лікування раку молочної залози у хворих із метаболічним синдромом.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берштейн Л.М. Онкоэндокринология: Традиции, современность и перспективы. – СПб.: Наука, 2004. – 343 с.
2. Перцева М.Н. Вклад эволюционной эндокринологии в изучение структуры и механизмов действия инсулина // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 1999. – №35. – С. 175-186.
3. Щепотін І.Б., Зотов О.С., Любота І.І., Любота Р.В. Клінічні та лабораторні показники синдрому інсулінорезистентності як фактори прогнозу перебігу раку молочної залози // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. – 2007. – №2. – С. 168-172.
4. Agnoli C., Berrino F., Abagnato C.A., Muti P., Panico S., Crosignani P., Krogh V. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. – 2010. – Vol. 20, №1. – P. 41-48.
5. Ando S., Catalano S. The multifactorial role of leptin in driving the breast cancer microenvironment. Nature Reviews Endocrinology. – 2012. – Vol. 8, №5. – P. 263-275.
6. Bachelot T., Ray-Coquard I., Menetrier-Caux C., Rastkha M., Duc A., Blay J.Y. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients // British Journal of Cancer. – 2003. – №88. – P. 1721-1726.
7. Balkwill F. TNF- α in promotion and progression of cancer // Cancer Metastasis Rev. – 2006. – №25. – P. 409-416.
8. Bjorbaek C., Uotani S., da Silva B. et al. Divergent signaling capacities of the long and short isoforms of the leptin receptor // J. Biol. Chem. – 1997. – Vol. 51, №272. – P. 32686-32695.
9. Brakenhielm E., Veitonmaki N., Cao R. et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2004. – Vol. 101. – P. 2476-2481.
10. Bulun S., Simpson E. Breast cancer and expression of aromatase in breast adipose tissue // Trends Endocrinol. Metab. – 1994. – №5. – P. 113-120.
11. Catalano M.G., Frairia R., Boccuzzi G., Fortunati N. Sex hormone-binding globulin antagonizes the anti-apoptotic effect of estradiol in breast cancer cells // Molecular & Cellular Endocrinology. – 2005. – Vol. 230, №1. – P. 31-37.
12. Carswell E.A., Old L.J., Kassel R.L. et al. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1975. – Vol. 72. – P. 3666-3670.
13. Clarke R.B., Howell A., Anderson E. Type I insulin-like growth factor receptor gene expression in normal human breast tissue treated with oestrogen and progesterone // British Journal of Cancer. – 1997. – Vol. 75, №4. – P. 251-257.
14. Chen G., Goeddel D.V. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway // Science. – 2002. – Vol. 296. – P. 741-751.
15. Davies F.E., Rollinson S.J., Rawstron A.C. et al. High-producer haplotypes of tumor necrosis factor α and lymphotoxin α are associated with an increased risk of myeloma and have an improved progression-free survival after treatment // J. Clin. Oncol. – 2000. – Vol. 18, №4. – P. 2843-2851.
16. Dieudonne M.N., Machinal-Quelin F., Serazin-Leroy V., Leneveu M.C., Pecquery R., Giudicelli Y. Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells // Biochemical & Biophysical Research Communications. – 2002. – Vol. 293, №1. – P. 622-628.
17. DuBois R.N. Aspirin and breast cancer prevention: the estrogen connection // JAMA. – 2004. – Vol. 291, №20. – P. 2488-2489.
18. Folsom A.R., Kaye S.A., Prineas R.J., Potter J.D., Gapstur S.M., Wallace R.B. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal

- adiposity in postmenopausal women // *Am. J. Epidemiol.* – 1990. – Vol. 131, №5. – P. 794-803.
19. *Fortunati N., Fissore F., Fazzari A., Becchis M., Comba A., Catalano M.G., Berta L., Frairia R.* Sex steroid binding protein exerts a negative control on estradiol action in MCF-7 cells (human breast cancer) through cyclic adenosine 30,50-monophosphate and protein kinase A // *Endocrinology* . – 1996. – Vol. 137, №29. – P. 686-692.
 20. *Fortunati N., Fissore F., Fazzari A., Piovano F., Catalano M.G., Becchis M., Berta L., Frairia R.* Estradiol induction of cAMP in breast cancer cells is mediated by foetal calf serum (FCS) and sex hormone-binding globulin (SHBG) // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. – 1999. – Vol. 70, №2. – P. 73-80.
 21. *Furberg A.S., Veierod M.B., Wilsgaard T., Bernstein L., Thune I.* Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2004. – Vol. 96, №5. – P. 1152-1160.
 22. *Garcia Rodriguez L.A., Gonzalez-Perez A.* Risk of breast cancer among users of aspirin and other anti-inflammatory drugs // *Br. J. Cancer*. – 2004. – Vol. 91, №3. – P. 525-529.
 23. *Giovannucci E., Harlan D.M., Archer M.C., Bergenstal R.M., Gapstur S.M., Habel L.A., Pollak M., Regensteiner J.G., Yee D.* Diabetes and cancer: a consensus report // *CA Cancer J. Clin.* – 2010. – Vol. 60, №4. – P. 207-221.
 24. *Goodwin P.J., Ennis M., Pritchard K.I., Trudeau M.E., Koo J., Madarnas Y., Hartwick W., Hoffman B., Hood N.* Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20, №1. – P. 42-51.
 25. *Goodwin P.J., Stambolic V., Lemieux J. et al.* Evaluation of metformin in early breast cancer: a modification of the traditional paradigm for clinical testing of anti-cancer agents // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2011. – Vol. 126, №1. – P. 215-220.
 26. *Govindarajan B., Klaffer R., Miller M.S. et al.* Reactive oxygen-induced carcinogenesis causes hypermethylation of p16 (Ink4a) and activation of MAP kinase // *Mol. Med.* – 2002. – Vol. 8, №1. – P. 1-8.
 27. *Grimberg A., Cohen P.* Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis // *J. Cell Physiol.* – 2000. – Vol. 183, №. – P. 1-9.
 28. *Godden J., Leake R., Kerr D.J.* The response of breast cancer cells to steroid and peptide growth factors // *Anticancer Research* . – 1992. – Vol. 12, №5. – P. 1683-1688.
 29. *Grodin J.M., Siiteri P.K., MacDonald P.C.* Source of estrogen production in postmenopausal women // *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* . – 1973. – Vol. 36, №2. – P. 207-214.
 30. *Hahn W.C., Weinberg R.A.* Rules for making human tumor cells // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347, №20. – P. 1593-1603.
 31. *Helle S.I., Holly J.M., Tally M. et al.* Influence of treatment with tamoxifen and change in tumor burden on the IGF-system in breast cancer patients // *Int. J. Cancer*. – 1996. – Vol. 69, №4 – P. 335-339.
 32. *Hu X., Juneja S.C., Maihle N.J., Cleary M.P.* Leptin – a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development // *Journal of the National Cancer Institute*. – 2002. – Vol. 94, №22. – P. 1704-1711.
 33. *Igata M., Motoshima H., Tsuruzoe K. et al.* Adenosine monophosphate-activated protein kinase suppresses vascular smooth muscle cell proliferation through the inhibition of cell cycle progression // *Circ. Res.* – 2005. – Vol. 97, №7. – P. 837-844.
 34. *Il'yasova D., Colbert L.H., Harris T.B. et al.* Circulating levels of inflammatory markers and cancer risk in the health aging and body composition cohort // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, №10. – P. 2413-2418.
 35. *International Diabetes Federation Epidemiology Task Force Consensus Group.* The IDF consensus world wide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. Brussels: 2005. (Available at: www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf).
 36. *Ishikawa M., Kitayama J., Nagawa H.* Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer // *Clin. Cancer Res.* – 2004. – Vol. 10, №13. – P. 4325-4331.
 37. *Iyengar P., Combs T.P., Shah S.J., Gouon-Evans V., Pollard J.W., Albanese C., Flanagan L., Tenniswood M.P., Guha C., Lisanti M.P. et al.* Adipocyte-secreted factors synergistically promote mammary tumorigenesis through induction of anti-apoptotic transcriptional programs and proto-oncogene stabilization // *Oncogene*. – 2003. – Vol. 22 №41. – P. 6408-6423.
 38. *Irwin M.L., McTiernan A., Bernstein L., Gilliland F.D., Baumgartner R., Baumgartner K., Ballard-Barbash R.* Relationship of obesity and physical activity with C-peptide, leptin, and insulin-like growth factors in breast cancer survivors // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2005. – Vol. 14, №12. – P. 2881-2888.
 39. *Jalving M., Gietema J.A., Lefrandt J.D. et al.* Metformin: taking away the candy for cancer? // *Eur. J. Cancer*. – 2010. – Vol. 46, №13. – P. 2369-2380.
 40. *Jarde T., Caldefie-Chezet F., Damez M. et al.* Leptin and leptin receptor involvement in cancer development: a study on human primary breast carcinoma // *Oncol. Rep.* – 2008. – Vol. 19, №4. – P. 905-911.
 41. *Josefson D.* High insulin levels linked to deaths from breast cancer // *BMJ*. – 2000. – Vol. 320, Issue 7248. – P. 1496.
 42. *Kishimoto T.* Interleukin-6: from basic science to medicine – 40 years in immunology // *Ann. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 23, №1. – P. 1-21.

43. Kulbe H., Thompson R., Wilson J.L. et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor- α generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells // *Cancer Res.* – 2007. – Vol. 67, №2. – P. 585-592.
44. Laud K., Gourdou I., Pessemesse L., Peyrat J.P., Djiane J. Identification of leptin receptors in human breast cancer: functional activity in the T47-D breast cancer cell line // *Molecular & Cellular Endocrinology.* – 2002. – Vol. 188, №1-2. – P. 219-226.
45. Lee P.D., Giudice L.C., Conover C.A., Powell D.R. Insulin-like growth factor binding protein-1: recent findings and new directions. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1997 – Vol. 216, № 3. – P. 319-357.
46. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B., McLaughlin J.R., Hux J.E. Diabetes mellitus and breast cancer: a retrospective population-based cohort study // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2006. – Vol. 98, №3. – P. 349-356.
47. Lipscombe L.L., Goodwin P.J., Zinman B., McLaughlin J.R., Hux J.E. The impact of diabetes on survival following breast cancer // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2008. – Vol. 109, №2. – P. 389-395.
48. Maeso Fortuny M.C., Brito Diaz B., Cabrera de Leon A. Leptin, estrogens and cancer // *Mini Rev. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 6, №8. – P. 897-907.
49. Manabe Y., Toda S., Miyazaki K., Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions // *Journal of Pathology.* – 2003. – Vol. 201, №2. – P. 221-228.
50. Mantzoros C., Petridou E., Dessypris N. et al. Adiponectin and breast cancer risk // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89, №3. – P. 1102-1107.
51. McTiernan A., Irwin M., Von Gruenigen V. Weight, Physical Activity, Diet, and Prognosis in Breast and Gynecologic Cancers // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol. 28, №26. – P. 4074-4080.
52. McTiernan A., Rajan K.B., Tworoger S.S., Irwin M., Bernstein L., Baumgartner R., Gilliland F., Stanczyk F.Z., Yasui Y., Ballard-Barbash R. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors // *Journal of Clinical Oncology.* – 2003. – Vol. 21, №10. – P. 1961-1966.
53. Michels K.B., Solomon C.G., Hu F.B., Rosner B.A., Hankinson S.E., Colditz G.A., Manson J.E. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26, №6. – P. 1752-1758.
54. Mink P.J., Shahar E., Rosamond W.D., Alberg A.J., Folsom A.R. Serum insulin and glucose levels and breast cancer incidence: the atherosclerosis risk in communities study // *American Journal of Epidemiology.* – 2002. – Vol. 156, №4. – P. 349-352.
55. Miyoshi Y., Funahashi T., Kihara S., Taguchi T., Tamaki Y., Matsuzawa Y., Noguchi S. Association of serum adiponectin levels with breast cancer risk // *Clinical Cancer Research.* – 2003. – Vol. 9, №15. – P. 5699-5704.
56. Morimoto, L.M., White E., Chen Z., Chlebowski R.T., Hays J., Kuller L., Lopez A.M., Manson J., Margolis K.L., Muti P.C. et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States) // *Cancer Causes Contr.* – 2002. – Vol. 13, №5. – P. 741-751.
57. Moschos S.J., Mantzoros C.S. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications // *Oncology.* – 2002. – Vol. 63, №4. – P. 317-332.
58. Muti P., Quattrin T., Grant B. J., Krogh V., Micheli A., Schunemann H.J., Ram M., Freudenheim J.L., Sieri S., Trevisan M., Berrino F. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 2002. – Vol. 11, №3. – P. 1361-1368.
59. Okumura M., Yamamoto M., Sakuma H., Kojima T., Maruyama T., Jamali M., Cooper D.R., Yasuda K. Leptin and high glucose stimulate cell proliferation in MCF-7 human breast cancer cells: reciprocal involvement of PKC- α and PPAR expression // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2002. – Vol. 1592, №2. – P. 107-116.
60. Otvos L.J., Kovalszky I., Scolaro L. et al. Peptide-based leptin receptor antagonists for cancer treatment and appetite regulation // *Peptide Science.* – 2011. – Vol. 96, №2. – P. 117-125.
61. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. Reciprocal association of C-reactive protein with adiponectin in blood stream and adipose tissue // *Circulation.* – 2003. – Vol. 107, №5. – P. 671-674.
62. Ouedraogo R., Wu X., Xu S.Q. et al. Adiponectin suppression of high-glucose-induced reactive oxygen species in vascular endothelial cells: evidence for involvement of a cAMP signaling pathway // *Diabetes.* – 2006. – Vol. 55, №6. – P. 1840-1846.
63. Pasanisi P., Berrino F., De Petris M., Venturelli E., Mastroianni A., Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences // *Int. J. Cancer.* – 2006. – Vol. 119, №1. – P. 236-238.
64. Peeters P.H., van Noord P.A., Hoes A.W., Fracchiboud J., Gimbre C.H., Grobbee D.E. Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort). Diagnostic investigation into mammarian cancer // *J. Hypertens.* – 2000. – Vol. 18, №3. – P. 249-254.
65. Peeters P.H., van Noord P.A., Hoes A.W., Grobbee D.E. Hypertension, antihypertensive drugs, and mortality from cancer among women // *J. Hypertens.* – 1998. – Vol. 16, №7. – P. 941-947.
66. Pollak M.N., Huynh H.T., Lefebvre S.P. Tamoxifen reduces serum insulin-like growth factor I (IGF-I) // *Breast Cancer Res. Treat.* – 1992. – Vol. 22, №1. – P. 91-100.
67. Pugeat M., Crave J.C., Elmidani M., Nicolas M.H., Garoscio-Cholet M., Lejeune H., Dechaud H., Tourniaire J. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin // *Jour-*

- nal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. – 1991. – Vol. 40, №6. – P. 841-849.
68. Purohit A., Newman S.P., Reed M.J. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer // *Breast Cancer Research*. – 2002. – Vol. 4, №2. – P. 65-69.
 69. Resnicoff M., Baserga R. The role of insulin-like growth factor-I receptor in transformation and apoptosis // *Ann. NY Acad. Sci.* – 1998. – Vol. 842. – P. 76-81.
 70. Richardson L.C., Pollack L.A. Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer // *Nat. Clin. Pract. Oncol.* – 2005. – Vol. 2, №1. – P. 48-53.
 71. Sachdev D., Yee D. The IGF system and breast cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2001. – Vol. 8, №3. – P. 197-209.
 72. Schafer Z.T., Brugge J.S. IL-6 involvement in epithelial cancers // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, №12. – P. 3660-3663.
 73. Suganuma M., Okabe S., Marino M.W. et al. Essential role of tumor necrosis factor α (TNF- α) in tumor promotion as revealed by TNF- α -deficient mice // *Cancer Res.* – 1999. – Vol. 59, №22. – P. 4516-4518.
 74. Terry M.B., Gammon M.D., Zhang F.F. et al. Association of frequency and duration of aspirin use and hormone receptor status with breast cancer risk // *JAMA*. – 2004. – Vol. 291, №20. – P. 2433-2440.
 75. van Landeghem A.A., Poortman J., Nabuurs M., Thijssen J.H. Endogenous concentration and sub-cellular distribution of estrogens in normal and malignant human breast tissue // *Cancer Research*. – 1985. – Vol. 45, №6. – P. 2900-2906.
 76. Wolf I., Sadetzki S., Catane R. et al. Diabetes mellitus and breast cancer // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6, №2. – P. 103-111.
 77. "World Cancer Report". International Agency for Research on Cancer. 2008. Retrieved 2011-02-26.
 78. Xia X.H., Gu J.C., Bai Q.Y. et al. Overexpression of leptin and leptin receptors in breast cancer positively correlates with clinicopathological features // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2009. – Vol. 122, №24. – P. 3078-3081.
 79. Yamauchi T., Kamon J., Ito Y., Tsuchida A., Yokomizo T., Kita S., Sugiyama T., Miyagishi M., Hara K., Tsunoda M. et al. Cloning of adiponectin receptors that mediate antidiabetic metabolic effects // *Nature*. – 2003. – Vol. 423, №6941. – P. 762-769.
 80. Yamauchi T., Kamon J., Waki H. et al. The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity // *Nat. Med.* – 2001. – Vol. 7, №8. – P. 941-946.
 81. Zeleniuch-Jacquotte A., Shore R.E., Koenig K.L., Akhmedkhanov A., Afanasyeva Y., Kato I., Kim M.Y., Rinaldi S., Kaaks R., Toniolo P. Postmenopausal levels of oestrogen, androgen, and SHBG and breast cancer: long-term results of a prospective study // *British Journal of Cancer*. – 2004. – Vol. 90, №1. – P. 153-159.
 82. Zhang Y., Coogan P.F., Palmer J.R. et al. Use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of breast cancer: the Case-Control Surveillance Study revisited // *Am. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 162, №2. – P. 165-170.
 83. Zong C.S., Zeng L., Jiang Y., Sadowski H.B., Wang L.H. Stat3 plays an important role in oncogenic Ros- and insulin-like growth factor I receptor-induced anchorage-independent growth // *J. Biol. Chem.* – 1998. – Vol. 273, №43. – P. 28065-28072.

РЕЗЮМЕ

Молекулярные механизмы негативного влияния метаболического синдрома на риск возникновения и прогноз течения рака молочной железы у женщин в постменопаузе
И.Б. Щепотин, А.С. Зотов, Р.В. Любота, И.И. Любота

Рак молочной железы и метаболический синдром остаются одними из наиболее актуальных проблем современной медицины во всем мире. В обзоре освещены молекулярные пути, которые лежат в основе отрицательного влияния метаболического синдрома на риск и прогноз течения рака молочной железы. Лучшее понимание этих путей будет способствовать оптимизации профилактики и лечения рака молочной железы у пациентов с метаболическим синдромом.

Ключевые слова: рак молочной железы, метаболический синдром, риск возникновения, прогноз течения, молекулярные механизмы.

SUMMARY

Molecular mechanisms of the negative impact of metabolic syndrome on the risk and prognosis of breast cancer in postmenopausal women
I. Schepotin, A. Zotov, R. Lyubota, I. Lyubota

Breast cancer and metabolic syndrome remains one of the most urgent problems of modern medicine worldwide. In this review, highlights the molecular pathways that underlie the negative impact of metabolic syndrome on the risk and prognosis of breast cancer. A better understanding of these pathways will help to optimize prevention and treatment of breast cancer in patients with metabolic syndrome.

Key words: breast cancer, metabolic syndrome, breast cancer risk and prognosis, the molecular mechanisms.

Дата надходження до редакції 21.04.2012 р.