

26. Антонов, Ю.П. Комплексная медико-экологическая оценка производств компонентов создания ракетных топлив и эксплуатации ракетно-космического комплекса // Медико-гигиенические аспекты обеспечения работ с особо опасными химическими веществами. – СПб., 2002.
27. Филиппов, В.Л. Система мониторинга здоровья граждан – важный аспект в укреплении здоровья промышленных рабочих и населения / В.Л. Филиппов, В.Р. Рембовский, Н.В. Криницын [и др.] // Актуальные проблемы химической безопасности в Российской Федерации: сб. трудов Всероссийской научно-практической конференции, посвященной 45-летию ФГУП «НИИГПЭЧ» ФМБА России. – СПб., 2007.
28. Бушмарин, А.Б. Комплексная экологическая оценка районов падения отделяющихся частей ракет-носителей на полигоне «Плесецк» / А.Б. Бушмарин, А.Ю. Бурак, В.В. Соловьев, О.А. Царева // Экологические аспекты воздействия компонентов жидких ракетных топлив на окружающую среду: Материалы научно-практической конференции. – СПб.: РНЦ Прикладная химия, 1996.
29. Пособие по токсикологии, гигиене, химии, индикации, клинике, диагностике острых и хронических интоксикаций и профилактике профессиональных заболеваний при работе с несимметричным диметилгидразином. – СПб., 2009.

Статья поступила в редакцию 15.10.10

УДК 616

Т.Г. Опенко, н.с. НИИ терапии СО РАМН, г. Новосибирск, E-mail: nsk217@rambler.ru

РАК И МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ: ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ

Злокачественные новообразования и метаболический синдром являются двумя важнейшими проблемами современного здравоохранения. Высказывается предположение, что они имеют некоторые общие механизмы развития.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, метаболический синдром.

Метаболический синдром (МС) представляет собой состояние, характеризующееся увеличением массы висцерального жира, гиперинсулинемией (ГИ), инсулинорезистентностью (ИР), комплексом обменных нарушений и артериальной гипертензией (АГ). Термин МС используется для обозначения совокупности факторов, повышающих риск заболевания и смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

Канцерогенез – это многостадийный процесс с участием экзогенных (окружающая среда, образ жизни) и эндогенных (генетических, гормональных, иммунологических) факторов и их сочетаний, сопровождающийся изменением генетического материала клеток организма и нарушениями в системе иммунитета. Характер и интенсивность факторов риска способствуют переходу из одной стадии в другую, ускорению или замедлению процесса канцерогенеза. Канцерогенез представляет собой реакцию ковалентного связывания метаболитов канцерогенных веществ с ДНК и белками клетки и образованием аддуктов канцероген-ДНК и канцероген-белок, которые обуславливают возникновение в клеточных генах точковых мутаций и других повреждений, приводящих к активации онкогенов и инактивации генов-супрессоров [2; 3; 4].

Впервые представления о патогенетической взаимосвязи возрастных метаболических и иммунологических нарушений были сформулированы В.М. Дильманом в 70-е годы XX столетия [5]. Риск развития ССЗ и злокачественных новообразований (ЗНО) многократно увеличивается с возрастом. В отношении рака принято объяснять это увеличением времени экспозиции канцерогенов и накоплением количества мутаций и других повреждений ДНК. Нейроэндокринологическая теория старения объясняет формирование возрастной патологии через генетически запрограммированное нарушение чувствительности гипоталамуса к регуляторным гомеостатическим сигналам. Следствием возрастных изменений в системе метаболической регуляции аппетита и энергетического обмена является нарастание массы висцерального жира, снижение чувствительности тканей к инсулину и развитие атеросклероза [6]. Многостадийный процесс канцерогенеза сопровождается нарушением тканевого гомеостаза и изменениями в нервной, эндокринной и иммунной системах, которые определяют скорость пролиферации или обратное развитие процесса [6]. В.М. Дильман предложил обозначить состояние, при котором высокая интенсивность деления клеток сопровождается снижением активности клеточного иммунитета и систем репарации ДНК, понятием канкрофилии. В рамках этого понятия можно объяснить механизм действия внешних факторов на развитие рака [5].

При МС последовательно развивается комплекс гормонально-метаболических нарушений, играющих важную роль в развитии синдрома канкрофилии: ожирение и развитие диабета 2 типа; активация глюконеогенеза, снижение процессов анаболизма и активности иммунитета; повышение синтеза триглицеридов и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) в печени; индукция метаболической иммунодепрессии; усиление агрегационных свойств тромбоцитов; повышение митотической активности нелимфоидных соматических клеток, угнетение репарации ДНК, развитие метаболической иммунодепрессии; увеличение биотрансформации андростендиона в эстрон [5]. Иммунодепрессия повышает риск развития рака.

ГИ и ИР лежат в основе патогенеза МС. Повышение уровня глюкозы, аминокислот, жирных кислот и ацетилхолина в крови при МС стимулирует выделение инсулина [8, 9, 10]. Инсулин вызывает пролиферативные и метаболические эффекты. Проллиферативные эффекты реализуются через транспорт, обмен и депонирование аминокислот и других молекул, участвующих в процессах пролиферации и дифференцировки тканей. Метаболические эффекты приводят к экспрессии генов-активаторов синтеза ДНК, РНК и тканевоспецифических белков [11; 12]. В низких концентрациях инсулин обладает преимущественно метаболическим действием, в более высоких – пролиферативным [12; 13]. В быстропролиферирующих тканях обнаруживается отчетливый митогенный эффект инсулина. Он усиливает синтез ДНК и митотическую активность в тканях молочной железы, в жировой ткани, в регенерирующей печени, в реберном хряще, в эпителии хрусталика глаза, в культурах фибробластов, почечного эпителия и клеток аппендикса, усиливает рост клеток матки и простаты [11]. В непролиферирующих тканях (головной мозг, печень, скелетная мускулатура, сердечная мышца) этот эффект не выявляется. Инсулин стимулирует не столько активацию ДНК-полимеразы и синтез ДНК в S-фазе митотического цикла, сколько ускоряет вступление клеток из G₁-фазы в S-фазу [8; 14].

В исследованиях Health Professionals Follow-up Study (более 45 тысяч мужчин 40-75 лет, 1986 г.) и Nurses' Health Study (около 120 тысяч женщин 30-55 лет, 1976 г.) было показано, что повышенный уровень глюкозы после нагрузки и сахарный диабет 2 типа ассоциированы с высоким риском развития рака поджелудочной железы, и что ГИ связана с более частым развитием рака толстой и прямой кишки у лиц с избыточной массой тела и низкой физической активностью [7]. У мужчин с высоким потреблением углеводов относительный риск колоректального рака был выше в 1,32 раза по сравнению с низким уровнем потребления сахарозы или фруктозы [15].

В National Health Insurance Corporation Study, проведенном в Южной Корее, с помощью метода многомерной регрессии было доказано, что ожирение и ИР являются факторами риска развития первичных и повторных ЗНО. Среди излеченных от рака 14 тысяч пациентов, лица с ИМТ ≥ 25 кг/м² имели относительный риск развития второй самостоятельной опухоли в толстой кишке в 3,45 раза и рака мочеполовой системы в 3,61 раза больше, чем с меньшими ИМТ. У пациентов с концентрацией глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 126 мг/дл риск развития ЗНО гепатобилиарной системы составил 3,33. Было заключено, что ожирение и инсулинорезистентность являются факторами риска для развития последующих самостоятельных опухолей после лечения первой [16]. D. Michaud и др. (2001) показали, что лица с ИМТ ≥ 30 кг/м² имеют относительный риск развития рака поджелудочной железы в 1,72 раза выше, чем лица с ИМТ $< 23,0$ кг/м². По их данным, физическая активность снижала риск рака поджелудочной железы, особенно у людей, имеющих избыточный вес [7]. В других исследованиях была найдена связь между ожирением у мужчин и повышением относительного риска колоректального рака в 1,5-2 раза по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [17]. У женщин имеется связь между увеличением окружности талии и повышением риска колоректального рака. В исследовании S. Otake, H. Takeda и Y. Suzuki показана сильная связь между развитием колоректального рака и количеством висцерального жира в организме, определяемым с помощью компьютерной томографии [18]. Абдоминальное ожирение, малоподвижный образ жизни, сахарный диабет, гипергликемия и гиперинсулинемия были признаны факторами риска развития колоректального рака [17].

Когортное исследование более 10 тысяч случаев рака поджелудочной железы показало увеличение относительного риска развития рака поджелудочной железы в 1,2-3 раза при ожирении (ИМТ ≥ 30) по сравнению с лицами, имеющими ИМТ ≤ 25 [17; 19]. Механизм этого недостаточно изучен, но установлена важная роль возникающей при ожирении ГИ, повышения уровня инсулиноподобного фактора роста-1 и гипергликемии, провоцирующей оксидативный стресс, повреждение и пролиферацию клеток поджелудочной железы [7; 20].

В крупном эпидемиологическом исследовании Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort (около 70 тысяч мужчин, 1982-1992 гг.) были исследованы ИМТ и динамика массы тела. В течение 1982-2003 г. в когорте было зарегистрировано 5252 случая рака простаты. Было найдено, что относительный риск низкодифференцированного рака простаты был обратно пропорционален ИМТ (в 0,84 раза), а относительный риск высокодифференцированного рака простаты – прямо пропорционален ИМТ (в 1,22 раза), как и риск выявления рака простаты с метастазами и смерти от рака простаты (в 1,54 раза) [21]. Другие исследования также показывают связь между избыточной массой тела у мужчин и риском развития рака предстательной железы [22].

Найден риск развития рака у лиц с сочетанием высокого ИМТ и АГ. В Швеции было обследовано более 350 тысяч мужчин в 1971-1995 гг. Наблюдение показало, что мужчины средней по ИМТ части когорты имели риск развития рака почки на 30-60% выше, а при самых высоких значениях ИМТ – в 2 раза выше, чем с низкими значениями ИМТ. Была найдена прямая ассоциация между высоким АД и высоким риском рака почки. С уменьшением АД риск снижался [23].

Исследования последних лет показали, что абдоминальная жировая ткань секретирует гормоны, провоспалительные цитокины и адипокины. Нарушение секреции адипокинов, высвобождение жирных кислот до уровня их токсичности, преимущественно абдоминальное отложение жира являются причинными факторами развития ИР, развития диабета 2 типа и ССЗ [24]. Адипокины играют важную роль в повышении риска развития ЗНО. Ожирение, МС, диабет, сопровождающие ГИ, приводят к повышенному риску рака молочной железы. V. Bartella, S. Cascio, E. Fiorio и др. (2008) изучали молекулярные механизмы активации экспрессии адипокина лептина инсулином и показали, что лептин оказывает промоторное

действие на клетки рака молочной железы, т.е. прямо способствует прогрессии раковых клеток через лептин-зависимые механизмы [25]. Он активирует рецепторы эстрогенов, при этом оказывает влияние и на эстроген-зависимые, и на эстроген-независимые типы клеток опухоли [26].

Другие адипокины адипонектин и фактор роста гепатоцитов HGF тоже участвуют в метаболических процессах, оказывая влияние на риск развития рака молочной железы. HGF способствует клеточной инвазии и усиливает клеточный рост, так как стимулирует ангиогенез. Адипонектин подавляет клеточную пролиферацию опухолевых клеток и усиливает апоптоз, он блокирует связанный с ростом опухоли ангиогенез [26]. Подтверждает предположение о важной роли адипонектина в процессе злокачественной трансформации тот факт, что у больных раком молочной железы, эндометрия, простаты и толстой кишки концентрация циркулирующего в крови адипонектина ниже, чем у здоровых. Адипонектин может влиять на риск развития рака путем увеличения ИР или через непосредственное воздействие на опухолевые клетки, поскольку некоторые опухолевые клетки экспрессируют рецепторы адипонектина и взаимодействуют с ним. Низкую концентрацию адипонектина в сыворотке крови можно рассматривать как новый фактор риска ЗНО у тучных людей [27].

Изучение иммуногистохимическими методами экспрессии рецепторов адипонектина в клетках желудочно-кишечного тракта у здоровых людей и в опухолевых клетках при колоректальном раке показало значимые различия. Экспрессия рецепторов адипонектина в раковых клетках *AdipoR1* составила 95% и *AdipoR2* – 88%, а нормальных тканях – 8% и 0% соответственно. Было найдено, что адипонектин в физиологических концентрациях может вызывать *in vitro* патологические внутриклеточные сигналы в культурах клеток, экспрессирующих *AdipoR1* и *AdipoR2* [28].

Связь между ожирением и смертностью от большинства видов рака была подтверждена множеством исследований. Так, исследования D.B.Boyd (2003) подтвердили роль инсулина и инсулиноподобного фактора роста IGF-1 в ускоренном делении клеток опухоли. Они сделали выводы о том, что МС, сопровождающийся провоспалительными нарушениями и изменениями в системе цитокинов, способствует опухолевой прогрессии при раке толстой кишки, простаты, поджелудочной и молочной железы [29].

Существуют доказательства связи между концентрацией гормонов и факторов роста в плазме или сыворотке и риском развития рака молочной железы, его стадией и прогнозом. Так, в исследовании P.G. Toniolo и др. (1995) показано, что высокий уровень эстрогенов в плазме крови сопряжен с повышенным риском развития рака в постменопаузе [30]. Положительная корреляция между уровнем инсулина после приема пищи и риском рака молочной железы и его прогнозом отражена в работах D.A. Lawlor и др. [31].

Кросс-секционное исследование EBBA (Norwegian Energy Balance and Breast Cancer Aspect study), в котором изучалась величина уровня 17β -эстрадиола и риска рака молочной железы (206 здоровых женщин 25-35 лет с МС и низкой физической активностью) показало, что у женщин с низким уровнем физической активности и более высокой частотой сердечных сокращений в покое наблюдается более высокий уровень 17β -эстрадиола и риск рака молочной железы, а низкий уровень ХС ЛПВП коррелирует с высоким уровнем эстрогенов и может являться биомаркером риска развития рака молочной железы у тучных женщин [32]. Женщины с ИМТ $\geq 23,6$ кг/м² и низким уровнем ХС ЛПВП в сыворотке крови имели значимо более высокий уровень эстрадиола в слюне, чем женщины с нормальной массой тела. ИМТ был сильным предиктором уровня эстрадиола. Уровень ХС ЛПВП был обратно пропорционален уровню лептина, инсулина и дегидроандростендиона сульфата в сыворотке крови [33]. В постменопаузальном периоде наиболее важный вклад в риск рака молочной железы и его прогрессию вносят эстрон и эстрадиол, при ожирении образующиеся в избытке в жировой ткани [34].

Е.М. Blumberg, P.M. West, F.V. Ellis в 1954 г., S.J. Kowal в 1955 г. было высказано мнение о том, что психологические факторы, а именно – состояния депрессии, играют определенную роль в этиологии ЗНО [35]. Эмпирических данных однако недостаточно, чтобы делать окончательные выводы.

В проводимых исследованиях обычно изучаются отдельные виды опухолей, хотя вполне логично предположить, что психологические факторы оказывают влияние на состояние системы иммунитета и, как следствие, на развитие ЗНО разных локализаций. В исследованиях G. Papacostas и др. показана связь между депрессивными расстройствами и гиперхолестеринемией. Авторы предположили, что в условиях гиперхолестеринемии нарушается транспорт серотонина и/или снижается чувствительность серотониновых рецепторов. Холестерин, входящий в фосфолипидный бислой нейрональных мембран, ухудшает текучесть последних. Избыток холестерина может изменять структуру и функцию белков, входящих в состав мембран клеток, снижая текучесть нейрональной мембраны [36]. А депрессивные расстройства, в свою очередь, приводят к снижению иммунитета и риску развития ЗНО.

В проспективном исследовании Cardiovascular Health Study в 1989-1999 гг. было показано, что депрессивные симптомы, выявленные при помощи тестирования по шкале CES-D (Center for Epidemiological Studies–Depression Scale), ассоциированы с риском развития диабета 2 типа (обследовано около 5 тысяч лиц старше 65 лет). После стандартизации по демографическим показателям, уровню физической активности, курению, употреблению алкоголя, ИМТ и уровню С-реактивного белка в сыворотке крови было найдено, что отношение шансов развития диабета 2 типа при высоких баллах по шкале CES-D (депрессия) составило 1,6 [37].

Снижение толерантности к глюкозе тоже связано с риском развития депрессивных расстройств, что было показано в исследовании MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis) в США, в котором приняли участие около 7 тысяч человек 45-84 лет [38].

В исследованиях последних лет показана связь между депрессией и такими факторами риска развития рака, как низкий уровень эстрогенов в период менопаузы [39] и укорочение периода перименопаузы [40]. Замещающая эстрогенотерапия снижает риск развития колоректального рака [41], что поддерживает гипотезу о проканцерогенном влиянии гипоестрогемии на развитие колоректального рака. Депрессия также нарушает регуляцию иммунных механизмов, увеличивая сывороточный уровень медиаторов воспаления интерлейкина-6 [42; 43] и С-реактивного белка [44], увеличивая уровень иммуносупрессора простогландина E_2 [45], каждый из которых может влиять на риск колоректального рака [46; 47]. Депрессия, кроме этого, увеличивает частоту курения и оказывает важное влияние на другие привычки – факторы риска метаболического синдрома, включающего избыточный вес, абдоми-

нальное ожирение, снижение физической активности и увеличение энергетического потребления [48]. Депрессия может усиливать риск развития рака путем неблагоприятного влияния на метаболические процессы, гиперинсулинемию, центральное ожирение и другие маркеры метаболической дисфункции в результате избыточной продукции кортизола [49; 50; 51].

Так же и в проспективном исследовании Nurses Health Study среди более чем 80 тысяч женщин 30-55 лет была показана связь депрессии и риска развития ЗНО. В этой когорте было выявлено 400 случаев колоректального рака в 1992-2000 гг. Депрессию выявляли с помощью опросника Mental Health Index (МНН-5) и подраздела «Психическое функционирование» опросника Short-Form-36 (SF-36) в 1992-1996 гг. Было показано, что женщины с высокими показателями по шкале депрессии имели более высокий относительный риск развития колоректального рака (в 1,43 раза), по сравнению с женщинами без симптомов депрессии. Ассоциация была более сильной у женщин с избыточным весом [35]. Это проспективное исследование впервые показало, что симптомы депрессии внесли дополнительный 40%-ный риск развития колоректального рака у женщин. Также была найдена прямая зависимость величины риска от тяжести депрессии [35]. В некоторых исследованиях была найдена связь между симптомами депрессии и другими формами рака. Так, Е.М. Bleiker и др. (1996) показали наличие такой связи при раке молочной железы. Механизм проканцерогенного действия депрессии не ясен, однако очевидно, что нарушение метаболической регуляции играет важную роль в патогенезе [35].

Закключение. Заболеваемость раком и распространенность МС в мире считаются в настоящее время двумя большими проблемами. Существуют исследования, которые показывают, что между развитием ЗНО и метаболическими нарушениями, свойственными МС, есть определенные патогенетические связи. Канцерогенез является длительным многостадийным процессом, происходящим на фоне возрастных изменений в репродуктивной, адаптационной и метаболической системах, которые играют ключевую роль в развитии иммунодепрессии и формировании условий для опухолевого роста. МС так же сопровождается комплексом гормонально-метаболических нарушений, которые благоприятствуют развитию ЗНО. Популяционные исследования подтвердили, что риск развития злокачественных опухолей различных локализаций выше среди лиц, имеющих метаболические нарушения, входящие в кластер МС.

Таким образом, можно обоснованно предполагать, что МС вносит определенный вклад еще и в заболеваемость злокачественными опухолями. Изучение патогенетических связей между МС, его отдельными компонентами и ЗНО позволит, вероятно, получить новые данные для разработки способов эффективной профилактики рака.

Библиографический список

1. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации. – М., 2008. – Приложение 2 к журналу «Кардиоваскулярная терапия и профилактика», № 6 (6).
2. Заридзе, Д.Г. Канцерогенез / под ред. Д. Г. Заридзе. – М., 2004.
3. Weinstein, L. B., Santella, R. M., Perera, F. Cancer Prevention and Control / Eds P. Greenwald, B. Kramer, D. Weed. – New York, 1995.
4. Perera, F. P. Cancer Epidemiology and Prevention / Eds D. Schottenfeld, J. Fraumeni. – New York, 1996.
5. Дильман, В.М. Эндокринологическая онкология (Руководство для врачей). – Л.: Медицина, 1983.
6. Анисимов, В.Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения, 2003. <http://imquest.alfaspace.net/BOOK/MFMA/index.htm>
7. Michaud, D., Giovannucci, E., Willett, W. Physical activity, obesity, height and the risk of pancreatic cancer. JAMA, 2001.
8. Розен, В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Изд-во МГУ, 1994.
9. Hutton, J.C., Siddle, K. Peptide Hormone Secretion: A Practical Approach. – Oxford, England: IRL Press of Oxford University Press, 1990.
10. Альбертс, Б. Молекулярная биология клетки / Б. Альбертс, Д. Брей, Дж. Льюис, [и др.]; пер. с англ.: в 3-х тт. – М.: Мир, 1994.
11. Новицкий, В.В. Гемопоз, гормоны, эволюция / В.В. Новицкий, Ю.А. Козлов, В.С. Лаврова, Н.М. Шевцова. – Новосибирск: Наука, Сиб. предприятие РАН, 1997.
12. Siddle, K., Hutton, J.C. Peptide Hormone action: A Practical Approach. – Oxford, England: IRL Press of Oxford University Press, 1990.
13. Перцева, М.Н. Современные достижения в изучении сигнальных механизмов действия инсулина и родственных ему пептидов / М.Н. Перцева, А.О. Шпаков, С.А. Плесева, С.А. // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 1996. – № 3.
14. Fantes, P., Brooks R. The Cell Cycle: A Practical Approach. – Oxford, England: IRL Press, 1994.

15. Michaud, D.S., Fuchs, C.S., Liu S. et al. Dietary Glycemic Load, Carbohydrate, Sugar, and Colorectal Cancer Risk in Men and Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005. – № 14(1).
16. Sang Min Park, Min Kyung Lim, Kyu Won Jung et al. Prediagnosis Smoking, Obesity, Insulin Resistance, and Second Primary Cancer Risk in Male Cancer Survivors: National Health Insurance Corporation Study. *Journal of Clinical Oncology*, 2007. – Vol 25, № 30 (October 20).
17. Giovannucci E., Michaud D. The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of colon, prostate and pancreas. *Gastroenterology*, 2007.
18. Otake, S., Takeda, H., Suzuki, Y. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: evidence for participation of insulin resistance. *Clin.Cancer Res.*, 2005.
19. Berrington de Gonzalez A., Swwetland, S., Spencer, S. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br.J. Cancer*, 2003.
20. Patel, A., Rodriguez, C., Bernstein, L. Obesity, location of weight gain and risk of pancreatic cancer in a large United States cohort. *Am.J. Epidemiol.*, 2004.
21. Rodriguez, C., Freedland, S.J., Deka A. et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2007. – № 16(1).
22. Gong, Z., Neuhauser, M.L., Goodman P.J. et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2006. – № 15(10).
23. Chow Wong-Ho, Gridley G., Fraumeni J. F., Järnholm B. Obesity, Hypertension, and the Risk of Kidney Cancer in Men. *The New England Journal of Medicine*, 2000. – Vol. 343. – № 18.
24. Waki, H., Tontonoz, P. Endocrine functions of adipose tissue. *Annu Rev Pathol*, 2007.
25. Bartella, V., Cascio, S., Fiorio, E. et al. Insulin-dependent leptin expression in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2008. – № 68(12).
26. Vona-Davis, L., Rose, D.P. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer*. 2007, DOI:10.1038/erc.2006.068.
27. Barb, D., Williams, C.J., Neuwirth, A.K., Mantzoros, Chr.S. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *American Journal of Clinical Nutrition*, 2007. – Vol. 86, № 3.
28. Williams, C.J., Mitsiades, N., Sozopoulos, E. et al. Adiponectin receptor expression is elevated in colorectal carcinomas but not in gastrointestinal stromal tumors. *Endocrine-Related Cancer*, 2007, DOI: 10.1038/erc.2007.0197.
29. Boyd, D.B. Insulin and Cancer. *Integrative Cancer Therapies*, 2003 – Vol. 2, № 4.
30. Toniolo P.G., Levitz M., Zeleniuch-Jacquotte A. et al. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 1995.
31. Lawlor, D.A. Smith, G.D., Ebrahim, S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes and Control*, 2004.
32. Emaus, A., Veierod, M.B., Furberg, A.S. et al. Physical activity, heart rate, metabolic profile, and estradiol in premenopausal women. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2008. – № 40(6):1022-30.
33. Furberg, A.S., Jasienska, G., Bjurstam, N. et al. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev*, 2005. – № 14(1):33-40.
34. Key, T.J., Appleby, P.N., Reeves, G.K. et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *Journal of the National Cancer Institute*, 2003.
35. Kroenke, C.H., Bennett, G.G., Fuchs, Ch. et al. Depressive Symptoms and Prospective Incidence of Colorectal Cancer in Women. *American Journal of Epidemiology*, 2005. – Vol. 162. – № 9. DOI: 10.1093/aje/kwi302.
36. Papakostas, G.I., Iosifescu, D.V., Renshaw, P.F. et al. Brain MRI white matter hyperintensities and one-carbon cycle metabolism in non-geriatric outpatients with major depressive disorder (Part II). *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2005. – Vol. 140, Issue 3, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2005.09.001> or 28.07.2007.
37. Carnethon, M.R., Biggs, M.L., Barzilay, J.I. et al. Longitudinal Association Between Depressive Symptoms and Incident Type 2 Diabetes Mellitus in Older Adults. The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*, 2007.
38. Golden, Sh.H., Lee, H. B., Schreiner et al. Depression and Type 2 Diabetes Mellitus: The Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Psychosomatic Medicine*, 2007 69:529-536. July 16, 2007. <http://10.1097/PSY.0b013e3180f61c5c>.
39. Young, E.A., Midgley, A.R., Carlson, N.E. et al. Alteration in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis in depressed women. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:1157–62.
40. Harlow, B.L., Wise, L.A., Otto, M.W. et al. Depression and its influence on reproductive endocrine and menstrual cycle markers associated with perimenopause: the Harvard Study of Moods and Cycles. *Arch Gen Psychiatry* 2003.
41. Grodstein, F., Martinez, M.E., Platz, E.A. et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med*, 1998;128:705–12.
42. Glaser, R., Robles, T.F., Sheridan, J. et al. Mild depressive symptoms are associated with amplified and prolonged inflammatory responses after influenza virus vaccination in older adults. *Arch Gen Psychiatry*, 2003.
43. Miller, G.E., Freedland, K.E., Carney R.M. et al. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*, 2003.
44. Ford, D.E., Erlinger, T.P. Depression and C-reactive protein in US adults: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med*, 2004.
45. Lieb, J., Karmali, R., Horrobin, D. Elevated levels of prostaglandin E2 and thromboxane B2 in depression. *Prostaglandins Leukot Med*, 1983.
46. Kinoshita, T., Ito, H., Miki, C. Serum interleukin-6 level reflects the tumor proliferative activity in patients with colorectal carcinoma. *Cancer*, 1999.
47. Erlinger, T.P., Platz, E.A., Rifai, N. et al. C-reactive protein and the risk of incident colorectal cancer. *JAMA* 2004;291: 585–90.
48. Rutledge, T., Reis, S.E., Olson, M. et al. Psychosocial variables are associated with atherosclerosis risk factors among women with chest pain: the WISE study. *Psychosom Med* 2001;63: 282–8.
49. Okamura, F., Tashiro, A., Utumi, A. et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism* 2000;49:1255–60.
50. Weber-Hamann, B., Hentschel, F., Kniest, A. et al. Hypercortisolemic depression is associated with increased intra-abdominal fat. *Psychosom Med* 2002; 64:274–7.
51. Davidson, K., Jonas, B.S., Dixon, K.E. et al. Do depression symptoms predict early hypertension incidence in young adults in the CARDIA Study? Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Arch Intern Med* 2000; 160: 1495–500.

Статья поступила в редакцию 08.10.10