

РОЛЬ ИНСУЛИНОПОДОБНОГО ФАКТОРА РОСТА, ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ, ФАКТОРОВ ТРАНСКРИПЦИИ И АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМЫ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Смирнова О.В., Гершкорон Ф.А.

Институт фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Резюме. Противоречивые данные о роли метаболического синдрома (МС) в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) актуализируют изучение влияния молекулярных факторов, имеющих значение при МС в развитии ГЦК, что и стало целью нашего обзора.

Были изучены и проанализированы публикации (научные статьи и обзоры) за последние 10 лет по базам данных Web of Science, Scopus, PubMed, РИНЦ. В качестве поисковых фраз использовались «метаболический синдром и неалкогольная жировая болезнь печени», «метаболический синдром и неалкогольный стеатогепатит», «метаболический синдром и гепатоцеллюлярная карцинома». Общее количество изученных публикаций по всем базам данных составило более 570 единиц, при этом в обзоре представлены наиболее значимые результаты на современном этапе.

Инсулинорезистентность и ожирение через развитие системного хронического воспалительного состояния приводят к усилению воспаления и фиброза в печени, которые являются продромальными признаками гепатоканцерогенеза, увеличивают выработку инсулиноподобного фактора роста-1 и нарушают регуляцию пути инсулиноподобного фактора роста. У людей с ГЦК выявлялась гиперэкспрессия ИФР-2. ИФР-связывающие белки из-за сниженной биодоступности свободных ИФР-1 и ИФР-2 в кровотоке способны ингибировать рост ГЦК. При МС обнаруживается провоспалительное состояние, которое обусловлено продукцией адипоцитами цитокинов (IL-6, IL-8, IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF α), VEGF и хемокиновых лигандов 2 и 5), которые рекрутируют иммунные клетки, способствуя ангиогенезу и усилению хронического воспаления. Факторы транскрипции (PPAR) участвуют в гепатоканцерогенезе, значимость разных факторов до конца не изучена. Лептин имеет положительное прогностическое значение при ГЦК, улучшая общую выживаемость, а висфа-

Адрес для переписки:

Смирнова Ольга Валентиновна
Институт фундаментальной биологии
и биотехнологии
660041, Россия, г. Красноярск, Свободный пр., 79.
Тел.: 8 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Address for correspondence:

Olga V. Smirnova
Institute of Fundamental Biology and Biotechnology
660041, Russian Federation, Krasnoyarsk,
Svobodnyy ave., 79.
Phone: +7 (913) 567-97-19.
E-mail: ovsmirnova71@mail.ru

Образец цитирования:

О.В. Смирнова, Ф.А. Гершкорон «Роль инсулиноподобного фактора роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов транскрипции и адипокинов в развитии гепатоцеллюлярной карциномы при метаболическом синдроме» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 6. С. 1109-1118.
doi: 10.15789/1563-0625-ROI-2533

© Смирнова О.В., Гершкорон Ф.А., 2022
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

O.V. Smirnova, F.A. Gershkoron "Role of insulin-like growth factor, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, transcription factors and adipokines in development of hepatocellular carcinoma in metabolic syndrome", *Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*, 2022, Vol. 24, no. 6, pp. 1109-1118.
doi: 10.15789/1563-0625-ROI-2533

© Smirnova O.V., Gershkoron F.A., 2022
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-ROI-2533

тин оказывает негативное влияние на гепатоканцерогенез. Активация PAI-1 ингибирует прогрессирование ГЦК через стимуляцию PPAR γ .

Адипонектин может быть маркером прогноза при ГЦК, минимальная его концентрация в сыворотке, положительно коррелирует с более неблагоприятным прогнозом.

Ключевые слова: метаболический синдром, неалкогольная жировая болезнь печени, гепатоцеллюлярная карцинома, цитокины, адипокины, факторы транскрипции

ROLE OF INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR, PRO-INFLAMMATORY AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES, TRANSCRIPTION FACTORS AND ADIPOKINES IN DEVELOPMENT OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA IN METABOLIC SYNDROME

Smirnova O.V., Gershkoron F.A.

Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Conflicting data on the role of the metabolic syndrome (MS) in the development of hepatocellular carcinoma (HCC) require studies on the influence of molecular factors that are important in the development of HCC in MS, which was the goal of our review.

Publications (scientific articles and reviews) over the past 10 years were studied and analyzed using the databases Web of Science, Scopus, PubMed, RSCI. The terms used for the search were “metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease”, “metabolic syndrome and non-alcoholic steatohepatitis”, “metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma”. The total number of publications studied in all databases exceeded 570 units, while the review presents the most significant results at the present stage.

Insulin resistance and obesity, through the development of a systemic chronic inflammatory state, lead to increased inflammation and fibrosis in the liver, which are prodromal signs of hepatocarcinogenesis, increase the production of insulin-like growth factor-1 and disrupt the regulation of the insulin-like growth factor pathway. People with HCC have been shown to overexpress IGF-2. IGF-binding proteins, due to the reduced bioavailability of free IGF-1 and IGF-2 in the circulation, are able to inhibit the growth of HCC. In MS, a pro-inflammatory state is detected, which is caused by the production of cytokines by adipocytes (IL-6, IL-8, IL-1 β , tumor necrosis factor α (TNF α), VEGF and chemokine ligands 2 and 5), which recruit immune cells, promoting angiogenesis and enhancing chronic inflammation. Transcription factors (PPAR) are involved in hepatocarcinogenesis, the significance of different factors is not fully understood. Leptin has a positive prognostic value in HCC, improving overall survival, and visfatin has a negative effect on hepatocarcinogenesis. Activation of PAI-1 inhibits the progression of HCC through PPAR γ stimulation.

Adiponectin may be a prognostic marker in HCC, with a lower serum concentration positively correlated with worse prognosis.

Keywords: metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, hepatocellular carcinoma, cytokines, adipokines, transcription factors

В настоящее время существуют противоречивые данные о роли метаболического синдрома (МС) в развитии гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Большинство исследований указывают, что фенотипическим проявлением МС является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) или неалкогольный стеатогепатит (НАСГ), при этом частота поражения печени и ее выраженность положительно зависят от ИМТ и количества компонентов МС. Chiang и соавт. [11] в новейшем проспективном когортном исследовании, основанном на общенациональных центрах скрининга здоровья, обнаружили, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) (скорректи-

патит (НАСГ), при этом частота поражения печени и ее выраженность положительно зависят от ИМТ и количества компонентов МС. Chiang и соавт. [11] в новейшем проспективном когортном исследовании, основанном на общенациональных центрах скрининга здоровья, обнаружили, что сахарный диабет 2-го типа (СД2) (скорректи-

рованный показатель ОШ = 3,38) положительно связан со смертностью от ГЦК. Удивительно, но гипертриглицеридемия (ОШ = 0,38) и гиперхолестеринемия (ОШ = 0,50) были обратно связаны со смертностью от ГЦК. МС, как определено критериями Американской кардиологической ассоциации / Национального института сердца и легких (ОШ = 0,63) или критериями Международной диабетической федерации (ОШ = 0,62), обратно ассоциировался со смертностью от ГЦК, особенно у мужчин [11]. Этот вывод не был подтвержден другим современным системным обзором и метаанализом, анализирующим четыре исследования с общим числом участников более 800 тысяч человек. Возраст участников от 30 до 84 лет. Комбинированный анализ показал общее повышение риска ГЦК на 81% в случаях МС (относительный риск 1,81) [30]. Противоречивые данные о роли МС в развитии ГЦК актуализируют изучение влияния молекулярных факторов, имеющих значение при МС в развитии ГЦК, что и стало целью нашего обзора.

Влияние ИФР на печень при метаболическом синдроме

Гипергликемия оказывает вредное метаболическое воздействие на печень, нарушая метаболизм глюкозы, липидов, желчных кислот и триглицеридов и приводя к нарушению некоторых клеточных процессов [9, 14, 16]. Следует подчеркнуть, что инсулинорезистентность (ИР) приводит к системному воспалению с гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, таких как TNF α и IL-6, и некоторых адипокинов, таких как лептин, тогда как другие молекулы с противовоспалительными свойствами снижаются, такие как адипонектин [24]. Эти результаты не удивительны, поскольку ИР почти всегда связана с ожирением, и оба являются основными компонентами МС. В этом смысле, очевидно, что ИР и ожирение через развитие системного хронического воспалительного состояния приводят к усилению воспаления и фиброза в печени, которые являются продромальными признаками гепатоканцерогенеза [17]. Снижение уровня адипонектина почти всегда обнаруживается у пациентов с ИР и у пациентов с повышенным ИМТ на фоне неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) и связано с развитием фиброза печени [19].

Более того, ИР и гиперинсулинемия могут увеличивать выработку инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) и, как правило, нарушать регуляцию пути инсулиноподобного фактора роста (ИФР) [28].

Аберрантная активация сигнальных путей фактора роста является важным механизмом раз-

вития и прогрессирования гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Наиболее изученными сигнальными путями фактора роста являются трансформирующий фактор роста α (TGF- α)/EGF-R, трансформирующий фактор роста β (TGF- β)/T β R, фактор роста гепатоцитов/MET и бескрылый (Wnt/frizzled/ β -катенин) – сигнальные пути [66]. В сочетании с этим нарушение регуляции пути ИФР, участвующего в тонкой регуляции пролиферации и антиапоптозе клеток неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), имеет решающее значение [5, 72].

Сигнальный путь инсулиноподобного фактора роста (ИФР) состоит из нескольких компонентов. Лигандами ИФР являются ИФР-1 и ИФР-2, два пептида, которые имеют большое сходство с инсулином. Семейство белков-носителей, называемых белками, связывающими инсулиноподобный фактор роста, связывает ИФР-1 и ИФР-2 в крови. ИФР-1 и ИФР-2 действуют как аутокринные, паракринные и эндокринные факторы роста и в основном вырабатываются в печени, особенно ИФР-1 в постнатальный период и ИФР-2 во время внутриутробного развития. Они могут воздействовать на различные рецепторы, но имеют более высокое сродство с ИФР-1R, рецептором тирозинкиназы, структурно сходным с рецептором инсулина (Ir). ИФР-1 также может связывать Ir, но с более низкой аффинностью, чем ИФР-1R, в то время как ИФР-2 связывает Ir только во время внутриутробного развития. ИФР-2R структурно подобен ИФР-1R, но связывает только ИФР-2 и, скорее всего, действует на этот гормон роста с ингибирующим эффектом, как сайт клиренса. Другой рецептор является гибридным, состоящим из гемирецепторов инсулина и ИФР-1R, который предпочтительно связывает ИФР-1, в то время как инсулин не имеет такого оптимального связывания [72].

Многие исследования показали, что мРНК ИФР-1 была недостаточно экспрессирована в тканях ГЦК [13], в то время как в моделях на животных и у людей с ГЦК экспрессия ИФР-2 соответствовала гиперэкспрессии [72]. Эти молекулы в основном вырабатываются в печени, и было высказано предположение, что снижение выработки ИФР-1 может быть связано со сниженной функцией печени из-за одновременного наличия хронического заболевания печени или цирроза или со сниженной экспрессией рецепторов гормона роста в печени при наличии опухолевой ткани [57, 61].

Физиологически экспрессия ИФР-2 ограничена во время внутриутробного развития. Вырабатывается моноаллельный, импринтирован-

ный по материнской линии ИФР-2, который во взрослом возрасте заменяется биаллельной формой [61]. Во время гепатоканцерогенеза реактивация фетального промотора приводит к сверхэкспрессии фетального ИФР-2 [63]. ИФР-2 оказывает стимулирующее действие на клеточную пролиферацию [58] и ангиогенез [3], кроме того, он оказывает антиапоптотическое действие и его концентрации положительно связаны с экспрессией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) в исследованиях *in vitro* [74]. Роль ИФР-2 не ограничивается только ГЦК, но он также может действовать в раннем гепато-канцерогенезе, поскольку преднеопластические поражения печени экспрессируют мРНК ИФР-2 [6, 40]. Для анализа физиологических и патологических функций ИФР-1 и ИФР-2 необходимо учитывать их взаимодействие со специфическими рецепторами (ИФР-1R и ИФР-2R). ИФР-1R избыточно экспрессируется *in vitro* и на животных моделях ГЦК [66, 67], и было продемонстрировано, что лиганды ИФР оказывают свое влияние на клетки ГЦК через ИФР-1R и что он участвует в дегенерации преднеопластических поражений за счет увеличения их митотической активности [75]. ИФР-2R является местом клиренса для ИФР-2, поэтому он может оказывать ингибирующее действие на путь ИФР [51]. ИФР-2R был недостаточно экспрессирован в исследованиях *in vitro*, на животных моделях и при ГЦК человека [73]. Уровни ИФР-2R и TGF- β , другого ингибитора роста, снижены при ГЦК человека по сравнению с соседними нормальными тканями печени [65]. На основании всех этих результатов можно предположить, что субстраты ИФР (IRS-1 и IRS-2), оба способны способствовать образованию и прогрессированию ГЦК. И наоборот, ИФР-связывающие белки (ИФРСБ) из-за сниженной биодоступности свободных ИФР-1 и ИФР-2 в кровотоке, по-видимому, способны ингибировать рост ГЦК. Действительно, уровни ИФРСБ-3 и ИФРСБ-7 снижены в тканях ГЦК, а добавление этих молекул в модели ГЦК уменьшает рост и объем новообразований печени [73].

На основании данных, объединяющих ИР и сахарный диабет 2 типа (СД2) с ГЦК, за последнее десятилетие во многих исследованиях были предприняты попытки проанализировать возможную роль антидиабетических препаратов в терапии ГЦК. Недавно Singh и соавт. [60] провели метаанализ и пришли к выводу, что некоторые препараты, такие как метформин, могут снижать риск развития ГЦК, в то время как другие, такие как инсулин, могут повышать риск ГЦК. В том же отчете тиазолидиндионы (ТЗД), по-видимому,

не изменяют риск, но несколько исследований *in vitro* [76] и на животных [4] показали, что эти молекулы могут действовать как регуляторы клеточного цикла, подавляя рост ГЦК.

Роль провоспалительных и противовоспалительных цитокинов при ГЦК

Жировая ткань — это не просто орган хранения, в котором липиды сохраняются как источник энергии. Это активный орган с важными эндокринными, паракринными и аутокринными функциями, а также с иммунными функциями. Адипоциты продуцируют широкий спектр гормонов, цитокинов и факторов роста, которые могут действовать локально в микроокружении жировой ткани и системно [52]. Патологическая гипертрофия и гиперплазия адипоцитов, которые можно обнаружить у лиц с ожирением, приводят к нарушению регуляции многих эндокринных функций с важными последствиями [20]. При ожирении нарушается созревание адипоцитов. Это приводит к относительному увеличению популяций преадипоцитов и, следовательно, к модификации местного микроокружения. Преадипоциты продуцируют цитокины с провоспалительными и ангиогенетическими свойствами, идеально подходящими для их собственной пролиферации. Цитокины, сверхпродуцируемые в адипоцитах при ожирении, включают интерлейкин (IL)-6, IL-8, IL-1 β , фактор некроза опухоли α (TNF α), VEGF и хемокиновые лиганды 2 и 5 (CCL2 и CCL5), которые могут способствовать рекрутированию иммунных клеток и ангиогенезу [21]. Более того, продукция провоспалительных и хемоаттрактантных молекул жировой тканью приводит к рекрутированию и активации макрофагов, которые способны усиливать хронический вялотекущий воспалительный ответ [70]. Провоспалительное состояние также способно к самообновлению, поскольку многие гиперэкспрессированные цитокины, такие как TNF α , IL-1 β , TGF- β и интерферон- γ , способны блокировать созревание преадипоцитов в адипоциты. Вялотекущий хронический воспалительный процесс был связан с ИР у мышей с ожирением [26], и, в частности, TNF α , по-видимому, играет фундаментальную роль, ингибируя фосфорилирование тирозина рецептора инсулина [25] и усиливая продукцию другого важного провоспалительного цитокина, IL-6 [50]. Shimizu и соавт. [59] недавно проанализировали основные данные, связывающие ожирение, воспаление и развитие ГЦК.

В этом процессе участвуют два важных адипонектина. Адипонектин обладает антиангиогенетическими и антипролиферативными свойствами, но также недостаточно экспрессируется

у тучных людей в пользу повышенной экспрессии лептина [32, 44]. Уровни адипонектина обратно пропорциональны ИМТ [31], таким образом, гипoadипонектинемия связана с развитием большинства последствий ожирения, таких как цереброваскулярные заболевания и дислипидемия [10]. Модели на животных показали, что гипoadипонектинемия может играть роль в гепатоканцерогенезе, особенно при наличии воспаления и некроза (НАСГ) [2, 18]. Исследования на людях показали, что адипонектин может быть полезен в качестве прогностического фактора при ГЦК, поскольку его концентрация в сыворотке, по-видимому, положительно коррелирует с более неблагоприятным прогнозом [54, 68], даже если при раннем ГЦК он имеет меньшее значение [45].

Участие факторов транскрипции в патогенезе ГЦК

ТЗД действуют на рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом (PPAR). PPAR α , γ и δ являются членами надсемейства ядерных рецепторов, активируемых лигандом факторов транскрипции, которые играют центральную роль в хранении и катаболизме жирных кислот. Каждый из трех подтипов PPAR экспрессируется по отличному тканеспецифичному паттерну. PPAR α высоко экспрессируется в печени, сердце, почках, скелетных мышцах и бурых жировых тканях, которые метаболически очень активны. PPAR γ наиболее сильно экспрессируется в белой и бурой жировой ткани, толстой кишке и селезенке. В отличие от PPAR α и PPAR γ , которые обильно экспрессируются лишь в нескольких тканях, PPAR δ практически экспрессируется во всех тканях на сопоставимых уровнях. Еще одной важной функцией PPAR является регуляция клеточного цикла, и благодаря этому свойству они участвуют в канцерогенезе [37].

PPAR α , по-видимому, ингибирует канцерогенез, обладая антиангиогенной активностью за счет продукции тромбоспондина и противовоспалительных свойств (подавляет IL-1 β , экспрессию TNF и ICAM1) [22, 49, 62]. С другой стороны, стимуляция PPAR α агонистами вызывает гепатомегалию и ГЦК после длительной терапии на животных моделях [53]. Физиологическая стимуляция PPAR α может подавлять рак за счет модуляции микроокружения и микроциркуляции, однако его непрерывная аномальная стимуляция может способствовать гепатоканцерогенезу [34]. PPAR γ гиперэкспрессируется в печени с жировой дистрофией и конститутивно экспрессируется в жировой ткани и макрофагах [71]. Имеются противоречивые данные о его роли в гепатоканце-

рогенезе, поскольку в различных исследованиях он избыточно, нормально или недостаточно экспрессируется [38, 56, 76]. В исследованиях *in vitro* PPAR γ ингибирует различные карциномы, включая ГЦК, скорее всего, путем регуляции апоптоза через пути p21, p53 и p27 [35]. Недавнее исследование, проведенное Pang и соавт. [48], подтвердило ингибирующее действие PPAR γ на гепатоканцерогенез посредством усиления фактора 1 активатора плазминогена (PAI 1).

Комплексная роль лептина, висфатина и PAI-1 при ГЦК

Лептин – это белок, кодируемый геном *ob* [55], участвующим в регуляции массы тела и энергетического баланса, и он продуцируется в основном адипоцитами [29]. Пациенты с ожирением имеют повышенный уровень циркулирующего лептина, а также устойчивы к его активности [33]. В печени лептин предотвращает накопление липидов и липотоксичность [12]. С другой стороны, модели на животных показали, что он обладает профиброгенными свойствами, увеличивая экспрессию проколлагена I, TGF- β 1, гладкомышечного актина и увеличивая выработку тканевого ингибитора металлопротеазы 1 в активированных звездчатых клетках печени [7, 8], основных участников в фиброзе печени. Более того, лептин способствует пролиферации звездчатых клеток печени, ингибируя их апоптоз [55], а активированные эти клетки сами способны продуцировать лептин [27]. Продукция адипокина и, следовательно, его действие нарушены не только у пациентов с ожирением, но и у пациентов с НАЖБП с НАСГ или без него, даже если взаимосвязь между его уровнями в сыворотке на сегодняшний день не коррелирует с тяжестью фиброза печени, как ожидалось из-за его фиброгенных свойств [13].

Возможная стимуляция PPAR α , по-видимому, ингибирует канцерогенез, обладая антиангиогенной активностью за счет продукции тромбоспондина и противовоспалительных свойств (подавляет интерлейкин-1 β , экспрессию TNF и ICAM1) [23, 46, 47].

С другой стороны, активация PPAR α агонистами вызывает гепатомегалию и ГЦК после длительной терапии на животных моделях [53]. Физиологическая стимуляция PPAR α может подавлять рак за счет модуляции микроокружения и микроциркуляции, однако его непрерывная аномальная стимуляция может способствовать гепатоканцерогенезу [36]. PPAR γ гиперэкспрессируется в печени с жировой дистрофией и конститутивно экспрессируется в жировой ткани и макрофагах [71]. Имеются противоречивые данные о его роли в гепатоканцерогенезе, поскольку

в различных исследованиях он избыточно, нормально или недостаточно экспрессируется [39, 57, 74]. В исследованиях *in vitro* PPAR γ ингибирует различные карциномы, включая ГЦК, скорее всего, путем регуляции апоптоза через пути p21, p53 и p27, однако недавние исследования также показали, что повышенные уровни лептина связаны с индукцией VEGF в стволовых клетках печени [1] и с венозной инвазией при раке почки [41, 43], что предполагает возможную аналогичную роль при ГЦК. Однако по этому вопросу имеется много противоречивых данных. Иммуномодулирующий эффект лептина может привести к пролиферации и активации естественных клеток-киллеров и, следовательно, к уменьшению размера опухоли [15]. Два последующих исследования Wang и соавт. [68, 69] подтверждают утверждение о том, что лептин может иметь положительное прогностическое значение при ГЦК, улучшая общую выживаемость.

Хотя лептин и адипонектин являются наиболее изученными адипокинами, жировая ткань продуцирует широкий спектр молекул, относящихся к этой группе. Некоторые цитокины (TNF α , TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), хемокины и белки острой фазы (гаптоглобин, сывороточный амилоид-A и PAI-1) систематизируются в этой группе [64]. Они участвуют в инициации и прогрессировании системного хронического воспалительного статуса, обнаруживаемого у пациентов с ожирением, что, в свою очередь, связано с патогенезом ГЦК. Имеются данные, что PAI-1 может ингибировать инвазию и пролиферацию ГЦК *in vitro* [46]. Эти данные противоречат концепции, что PAI-1 избыточно экспрессируется у пациентов с ожирением и что более высокие концентрации этого адипокина ухудшают ИР и нарушают метаболизм липидов [42]. Недавно первая теория была подтверждена в отчете о корреляции ингибирования прогрессирования ГЦК со стимуляцией PPAR γ через активацию PAI-1 [49]. Наоборот, висфатин, другой адипокин, по-видимому, оказывает негативное влияние на гепатоканцерогенез, указывая на то, что адипокины играют различную роль в прогрессировании ГЦК [47].

Заключение

Противоречивые данные о роли МС в развитии ГЦК актуализируют изучение влияния инсулиноподобного фактора роста, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, факторов транскрипции и адипокинов, имеющих огромное значение при МС в патогенезе ГЦК. Компонентом МС является ИР и гиперинсулинемия, которые увеличивают выработку ИФР-1 и нарушают его регуляцию. При ГЦК выявляется дисбаланс в виде снижения экспрессии ИФР-1 и гиперэкспрессии ИФР-2. Субстраты ИФР способствуют образованию и прогрессированию ГЦК, а ИФР-связывающие белки способны ингибировать рост ГЦК. Снижает риск развития ГЦК метформин, а инсулин наоборот повышает риск ГЦК. Адипоциты жировой ткани при МС продуцируют провоспалительные цитокины, которые активируют макрофаги, создавая хронический вялотекущий воспалительный ответ в печеночной ткани. Провоспалительное состояние блокирует созревание преадипоцитов в адипоциты, усугубляя ИР и ожирение. При МС также выявляется нарушение в балансе адипонектина и лептина в пользу последнего. Уровни адипонектина обратно пропорциональны ИМТ, а гипoadипонектинемия связана с развитием ожирения и его осложнений. Адипонектин может быть маркером прогноза при ГЦК, минимальная его концентрация в сыворотке, положительно коррелирует с более неблагоприятным прогнозом. Противоречива роль факторов транскрипции в развитии ГЦК при МС, что требует дальнейшего их изучения. Жировая ткань продуцируя некоторые цитокины (TNF α , TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10), хемокины и белки острой фазы (гаптоглобин, сывороточный амилоид-A и PAI-1) способствует развитию метаболических нарушений, участвует в инициации и прогрессировании системного хронического воспалительного статуса, обнаруживаемого у пациентов с ожирением и МС, что, в свою очередь, обуславливает патогенез ГЦК.

Список литературы / References

1. Aleffi S., Petrai I., Bertolani C., Parola M., Colombatto S., Novo E., Vizzutti F., Anania F.A., Milani S., Rombouts K., Laffi G., Pinzani M., Marra F. Upregulation of proinflammatory and proangiogenic cytokines by leptin in human hepatic stellate cells. *Hepatology*, 2005, Vol. 42, pp. 1339-1348.
2. Asano T., Watanabe K., Kubota N., Gunji T., Omata M., Kadowaki T., Ohnishi S. Adiponectin knockout mice on high fat diet develop fibrosing steatohepatitis. *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009, Vol. 24, pp. 1669-1676.

3. Bae M.H., Lee M.J., Bae S.K., Lee O.H., Lee Y.M., Park B.C., Kim K.W. Insulin-like growth factor II (IGF-II) secreted from HepG2 human hepatocellular carcinoma cells shows angiogenic activity. *Cancer Lett.*, 1998, Vol. 128, pp. 41-46.
4. Borbath I., Leclercq I., Moulin P., Sempoux C., Horsmans Y. The PPARgamma agonist pioglitazone inhibits early neoplastic occurrence in the rat liver. *Eur. J. Cancer*, 2007, Vol. 43, pp. 1755-1763.
5. Breuhahn K., Schirmacher P. Reactivation of the insulin-like growth factor-II signaling pathway in human hepatocellular carcinoma. *World J. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 14, pp. 1690-1698.
6. Breuhahn K., Vreden S., Haddad R., Beckebaum S., Stippel D., Flemming P., Nussbaum T., Caselmann W.H., Haab B.B., Schirmacher P. Molecular profiling of human hepatocellular carcinoma defines mutually exclusive interferon regulation and insulin-like growth factor II overexpression. *Cancer Res.*, 2004, Vol. 64, pp. 6058-6064.
7. Cao Q., Mak K.M., Lieber C.S. Leptin enhances alpha1(I) collagen gene expression in LX-2 human hepatic stellate cells through JAK-mediated H₂O₂-dependent MAPK pathways. *J. Cell. Biochem.*, 2006, Vol. 97, pp. 188-197.
8. Cao Q., Mak K.M., Ren C., Lieber C.S. Leptin stimulates tissue inhibitor of metalloproteinase-1 in human hepatic stellate cells: respective roles of the JAK/STAT and JAK-mediated H₂O₂-dependant MAPK pathways. *J. Biol. Chem.*, 2004, Vol. 279, pp. 4292-4304.
9. Chandrasekaran K., Swaminathan K., Chatterjee S., Dey A. Apoptosis in HepG2 cells exposed to high glucose. *Toxicol. In Vitro*, 2010, Vol. 24, pp. 387-396.
10. Chen M.P., Tsai J.C., Chung F.M., Yang S.S., Hsing L.L., Shin S.J., Lee Y.J. Hypoadiponectinemia is associated with ischemic cerebrovascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2005, Vol. 25, pp. 821-826.
11. Chiang C.H., Lee L.T., Hung S.H., Lin W.Y., Hung H.F., Yang W.S., Sung P.K., Huang K.C. Opposite association between diabetes, dyslipidemia, and hepatocellular carcinoma mortality in the middle-aged and elderly. *Hepatology*, 2014, Vol. 59, pp. 2207-2215.
12. Chitturi S., Farrell G., Frost L., Kriketos A., Lin R., Fung C., Liddle C., Samarasinghe D., George J. Serum leptin in NASH correlates with hepatic steatosis but not fibrosis: a manifestation of lipotoxicity? *Hepatology*, 2002, Vol. 36, pp. 403-409.
13. Cruz M.L., Goran M.I. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Curr. Diab. Rep.*, 2004, Vol. 4, pp. 53-62.
14. Duran-Sandoval D., Mautino G., Martin G., Percevault F., Barbier O., Fruchart J.C., Kuipers F., Staels B. Glucose regulates the expression of the farnesoid X receptor in liver. *Diabetes*, 2004, Vol. 53, pp. 890-898.
15. Elinav E., Abd-Elnabi A., Pappo O., Bernstein I., Klein A., Engelhardt D., Rabbani E., Ilan Y. Suppression of hepatocellular carcinoma growth in mice via leptin, is associated with inhibition of tumor cell growth and natural killer cell activation. *J. Hepatol.*, 2006, Vol. 44, pp. 529-536.
16. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocr. Rev.*, 2002, Vol. 23, pp. 599-622.
17. Fierbinteanu-Braticevici C., Negreanu L., Tarantino G. Is fatty liver always benign and should not consequently be treated? *J. Physiol. Pharmacol.*, 2013, Vol. 64, pp. 3-9.
18. Fukushima J., Kamada Y., Matsumoto H., Yoshida Y., Ezaki H., Takemura T., Saji Y., Igura T., Tsutsui S., Kihara S., Funahashi T., Shimomura I., Tamura S., Kiso S., Hayashi N. Adiponectin prevents progression of steatohepatitis in mice by regulating oxidative stress and Kupffer cell phenotype polarization. *Hepatol. Res.*, 2009, Vol. 39, pp. 724-738.
19. Gannagé-Yared M.H., Khalife S., Semaan M., Fares F., Jambart S., Halaby G. Serum adiponectin and leptin levels in relation to the metabolic syndrome, androgenic profile and somatotrophic axis in healthy non-diabetic elderly men. *Eur. J. Endocrinol.*, 2006, Vol. 155, pp. 167-176.
20. Gesta S., Tseng Y.H., Kahn C.R. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell*, 2007, Vol. 131, pp. 242-256.
21. Gilbert C.A., Slingerland J.M. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu. Rev. Med.*, 2013, Vol. 64, pp. 45-57.
22. Grau R., Punzón C., Fresno M., Iñiguez M.A. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha agonists inhibit cyclooxygenase 2 and vascular endothelial growth factor transcriptional activation in human colorectal carcinoma cells via inhibition of activator protein-1. *Biochem. J.*, 2006, Vol. 395, pp. 81-88.
23. Giorgio V., Prono F., Graziano F., Nobili V. Pediatric non alcoholic fatty liver disease: old and new concepts on development, progression, metabolic insight and potential treatment targets. *BMC Pediatr.*, 2013, Vol. 13, 40. doi: 10.1186/1471-2431-13-40.
24. Hashimoto E., Tokushige K. Hepatocellular carcinoma in non-alcoholic steatohepatitis: Growing evidence of an epidemic? *Hepatol. Res.*, 2012, Vol. 42, pp. 1-14.
25. Hotamisligil G.S., Budavari A., Murray D., Spiegelman B.M. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity-diabetes. Central role of tumor necrosis factor-alpha. *J. Clin. Invest.*, 1994, Vol. 94, pp. 1543-1549.

26. Hotamisligil G.S., Shargill N.S., Spiegelman B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, 1993, Vol. 259, pp. 87-91.
27. Ikejima K., Takei Y., Honda H., Hirose M., Yoshikawa M., Zhang Y.J., Lang T., Fukuda T., Yamashina S., Kitamura T., Sato N. Leptin receptor-mediated signaling regulates hepatic fibrogenesis and remodeling of extracellular matrix in the rat. *Gastroenterology*, 2002, Vol. 122, pp. 1399-1410.
28. Ish-Shalom D., Christoffersen C.T., Vorwerk P., Sacerdoti-Sierra N., Shymko R.M., Naor D., de Meyts P. Mitogenic properties of insulin and insulin analogues mediated by the insulin receptor. *Diabetologia*, 1997, Vol. 40, Suppl. 2, pp. S25-S31.
29. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 2002, Vol. 967, pp. 379-388.
30. Jinjuvadia R., Patel S., Liangpunsakul S. The association between metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma: systemic review and meta-analysis. *J. Clin. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 48, pp. 172-177.
31. Kadowaki T., Yamauchi T., Kubota N., Hara K., Ueki K., Tobe K. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.*, 2006, Vol. 116, pp. 1784-1792.
32. Kamada Y., Takehara T., Hayashi N. Adipocytokines and liver disease. *J. Gastroenterol.*, 2008, Vol. 43, pp. 811-822.
33. Kiess W., Penke M., Sergeev E., Neef M., Adler M., Gausche R., Körner A. Childhood obesity at the crossroads. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2015, Vol. 28, pp. 481-484.
34. Kimura O., Kondo Y., Shimosegawa T. PPAR Could contribute to the pathogenesis of hepatocellular carcinoma. *PPAR Res.*, 2012, Vol. 2012, 574180. doi: 10.1155/2012/574180.
35. Khalyfa A., Kheirandish-Gozal L., Bhattacharjee R., Khalyfa A.A., Gozal D. Circulating microRNAs as potential biomarkers of endothelial dysfunction in obese children. *Chest*, 2016, Vol. 149, pp. 786-800.
36. Kliewer S.A., Xu H.E., Lambert M.H., Willson T.M. Peroxisome proliferator-activated receptors: from genes to physiology. *Recent Prog. Horm. Res.*, 2001, Vol. 56, pp. 239-263.
37. Kłusek-Oksiuta M., Białokoz-Kalinowska I., Tarasów E., Wojtkowska M., Werpachowska I., Lebensztejn D.M. Chemerin as a novel non-invasive serum marker of intrahepatic lipid content in obese children. *Ital. J. Pediatr.*, 2014, Vol. 40, 84. doi: 10.1186/s13052-014-0084-4.
38. Koga H., Sakisaka S., Harada M., Takagi T., Hanada S., Taniguchi E., Kawaguchi T., Sasatomi K., Kimura R., Hashimoto O., Ueno T., Yano H., Kojiro M., Sata M. Involvement of p21(WAF1/Cip1), p27(Kip1), and p18(INK4c) in troglitazone-induced cell-cycle arrest in human hepatoma cell lines. *Hepatology*, 2001, Vol. 33, pp. 1087-1097.
39. Kotnik P., Fischer P.P., Wabitsch M. Endocrine and metabolic effects of adipose tissue in children and adolescents. *Zdr. Varst.*, 2015, Vol. 54, pp. 131-138.
40. Lahm H., Gittner K., Krebs O., Sprague L., Deml E., Oesterle D., Hoeflich A., Wanke R., Wolf E. Diethylnitrosamine induces long-lasting re-expression of insulin-like growth factor II during early stages of liver carcinogenesis in mice. *Growth Horm. IGF Res.*, 2002, Vol. 12, pp. 69-79.
41. Li L., Gao Y., Zhang L.L., He D.L. Concomitant activation of the JAK/STAT3 and ERK1/2 signaling is involved in leptin-mediated proliferation of renal cell carcinoma Caki-2 cells. *Cancer Biol. Ther.*, 2008, Vol. 7, pp. 1787-1792.
42. Liang X., Kanjanabuch T., Mao S.L., Hao C.M., Tang Y.W., Declerck P.J., Hasty A.H., Wasserman D.H., Fogo A.B., Ma L.J. Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2006, Vol. 290, pp. E103-E113.
43. Liao L.M., Schwartz K., Pollak M., Graubard B.I., Li Z., Ruterbusch J., Rothman N., Davis F., Wacholder S., Colt J., Chow W.H., Purdue M.P. Serum leptin and adiponectin levels and risk of renal cell carcinoma. *Obesity (Silver Spring)*, 2013, Vol. 21, pp. 1478-1485.
44. Marra F., Bertolani C. Adipokines in liver diseases. *Hepatology*, 2009, Vol. 50, pp. 957-969.
45. Miuma S., Ichikawa T., Taura N., Shibata H., Takeshita S., Akiyama M., Motoyoshi Y., Ozawa E., Fujimoto M., Kawashimo H., Miyaaki H., Eguchi K., Nakao K. The level of fasting serum insulin, but not adiponectin, is associated with the prognosis of early stage hepatocellular carcinoma. *Oncol. Rep.*, 2009, Vol. 22, pp. 1415-1424.
46. Morita Y., Hayashi Y., Kanamaru T., Itoh T., Suzuki S., Yamamoto M., Kuroda Y., Itoh H. Inhibitory role of plasminogen activator inhibitor-1 in invasion and proliferation of HLE hepatocellular carcinoma cells. *Jpn J. Cancer Res.*, 1999, Vol. 90, pp. 747-752.
47. Ninomiya S., Shimizu M., Imai K., Takai K., Shiraki M., Hara T., Tsurumi H., Ishizaki S., Moriwaki H. Possible role of visfatin in hepatoma progression and the effects of branched-chain amino acids on visfatin-induced proliferation in human hepatoma cells. *Cancer Prev. Res. (Phila)*, 2011, Vol. 4, pp. 2092-2100.
48. Pang X., Wei Y., Zhang Y., Zhang M., Lu Y., Shen P. Peroxisome proliferator-activated receptor- γ activation inhibits hepatocellular carcinoma cell invasion by upregulating plasminogen activator inhibitor-1. *Cancer Sci.*, 2013, Vol. 104, pp. 672-680.

49. Panigrahy D., Kaipainen A., Huang S., Butterfield C.E., Barnés C.M., Fannon M., Laforme A.M., Chaponis D.M., Folkman J., Kieran M.W. PPARalpha agonist fenofibrate suppresses tumor growth through direct and indirect angiogenesis inhibition. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2008, Vol. 105, pp. 985-990.
50. Park E.J., Lee J.H., Yu G.Y., He G., Ali S.R., Holzer R.G., Osterreicher C.H., Takahashi H., Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*, 2010, Vol. 140, pp. 197-208.
51. Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, Vol. 8, pp. 915-928.
52. Rajala M.W., Scherer P.E. Minireview: The adipocyte – at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology*, 2003, Vol. 144, pp. 3765-3773.
53. Reddy J.K., Rao S., Moody D.E. Hepatocellular carcinomas in acatalasemic mice treated with nafenopin, a hypolipidemic peroxisome proliferator. *Cancer Res.*, 1976, Vol. 36, pp. 1211-1217.
54. Sadik N.A., Ahmed A., Ahmed S. The significance of serum levels of adiponectin, leptin, and hyaluronic acid in hepatocellular carcinoma of cirrhotic and noncirrhotic patients. *Hum. Exp. Toxicol.*, 2012, Vol. 31, pp. 311-321.
55. Saxena N.K., Titus M.A., Ding X., Floyd J., Srinivasan S., Sitaraman S.V., Anania F.A. Leptin as a novel profibrogenic cytokine in hepatic stellate cells: mitogenesis and inhibition of apoptosis mediated by extracellular regulated kinase (Erk) and Akt phosphorylation. *FASEB J.*, 2004, Vol. 18, pp. 1612-1614.
56. Schaefer K.L., Wada K., Takahashi H., Matsushashi N., Ohnishi S., Wolfe M.M., Turner J.R., Nakajima A., Borkan S.C., Saubermann L.J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma inhibition prevents adhesion to the extracellular matrix and induces anoikis in hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.*, 2005, Vol. 65, pp. 2251-2259.
57. Scharf J.G., Dombrowski F., Ramadori G. The IGF axis and hepatocarcinogenesis. *Mol. Pathol.*, 2001, Vol. 54, pp. 138-144.
58. Scharf J.G., Schmidt-Sandte W., Pahernik S.A., Ramadori G., Bräulke T., Hartmann H. Characterization of the insulin-like growth factor axis in a human hepatoma cell line (PLC). *Carcinogenesis* 1998, Vol. 19, pp. 2121-2128.
59. Shimizu M., Tanaka T., Moriwaki H. Obesity and hepatocellular carcinoma: targeting obesity-related inflammation for chemoprevention of liver carcinogenesis. *Semin. Immunopathol.*, 2013, Vol. 35, pp. 191-202.
60. Singh S., Singh P.P., Singh A.G., Murad M.H., Sanchez W. Antidiabetic medications and the risk of hepatocellular cancer: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.*, 2013, Vol. 108, pp. 881-891.
61. Su T.S., Liu W.Y., Han S.H., Jansen M., Yang-Fen T.L., P'eng F.K., Chou C.K. Transcripts of the insulin-like growth factors I and II in human hepatoma. *Cancer Res.*, 1989, Vol. 49, pp. 1773-1777.
62. Torra I.P., Gervois P., Staels B. Peroxisome proliferator activated receptor alpha in metabolic disease, inflammation, atherosclerosis and aging. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999, Vol. 10, pp. 151-159.
63. Tovar V., Alsinet C., Villanueva A., Hoshida Y., Chiang D.Y., Solé M., Thung S., Moyano S., Toffanin S., Mínguez B., Cabellos L., Peix J., Schwartz M., Mazzaferro V., Bruix J., Llovet J.M. IGF activation in a molecular subclass of hepatocellular carcinoma and pre-clinical efficacy of IGF-1R blockage. *J. Hepatol.*, 2010, Vol. 52, pp. 550-559.
64. Trayhurn P., Bing C., Wood I.S. Adipose tissue and adipokines-energy regulation from the human perspective. *J. Nutr.*, 2006, Vol. 136, pp. 1935S-1939S.
65. Uchida K., Kondo M., Takeda S., Osada H., Takahashi T., Nakao A., Takahashi T. Altered transcriptional regulation of the insulin-like growth factor 2 gene in human hepatocellular carcinoma. *Mol. Carcinog.*, 1997, Vol. 18, pp. 193-198.
66. Villanueva A., Newell P., Chiang D.Y., Friedman S.L., Llovet J.M. Genomics and signaling pathways in hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis.*, 2007, Vol. 27, pp. 55-76.
67. Wang S.N., Chuang S.C., Yeh Y.T., Yang S.F., Chai C.Y., Chen W.T., Kuo K.K., Chen J.S., Lee K.T. Potential prognostic value of leptin receptor in hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, 2006, Vol. 59, pp. 1267-1271.
68. Wang S.N., Yang S.F., Tsai H.H., Lee K.T., Yeh Y.T. Increased adiponectin associated with poor survival in hepatocellular carcinoma. *J. Gastroenterol.*, 2014, Vol. 49, no. 9, pp. 1342-1351.
69. Wang S.N., Yeh Y.T., Yang S.F., Chai C.Y., Lee K.T. Potential role of leptin expression in hepatocellular carcinoma. *J. Clin. Pathol.*, 2006, Vol. 59, pp. 930-934.
70. Weisberg S.P., McCann D., Desai M., Rosenbaum M., Leibel R.L., Ferrante A.W. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.*, 2003, Vol. 112, pp. 1796-1808.
71. Willson T.M., Lambert M.H., Kliewer S.A. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and metabolic disease. *Annu. Rev. Biochem.*, 2001, Vol. 70, pp. 341-367.
72. Wu J., Zhu A.X. Targeting insulin-like growth factor axis in hepatocellular carcinoma. *J. Hematol. Oncol.*, 2011, Vol. 4, 30. doi: 10.1186/1756-8722-4-30.

73. Yao N., Yao D., Wang L., Dong Z., Wu W., Qiu L., Yan X., Yu D., Chen J., Sai W., Zhang H., Yang J. Inhibition of autocrine IGFII on effect of human HepG2 cell proliferation and angiogenesis factor expression. *Tumour Biol.*, 2012, Vol. 33, pp. 1767-1776.
74. Yao W.F., Liu J.W., Sheng G.L., Huang D.S. Blockade of IGF-IR exerts anticancer effects in hepatocellular carcinoma. *Mol. Med. Rep.*, 2011, Vol. 4, pp. 719-722.
75. Yu J., Qiao L., Zimmermann L., Ebert M.P., Zhang H., Lin W., Röcken C., Malferteiner P., Farrell G.C. Troglitazone inhibits tumor growth in hepatocellular carcinoma *in vitro* and *in vivo*. *Hepatology*, 2006, Vol. 43, pp. 134-143.
76. Zhang Y., Proenca R., Maffei M., Barone M., Leopold L., Friedman J.M. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, 1994, Vol. 372, pp. 425-432.

Авторы:

Смирнова О.В. — д.м.н., профессор, профессор кафедры медицинской биологии, Институт фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Гершковрон Ф.А. — к.б.н., доцент кафедры медицинской биологии, Институт фундаментальной биологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Сибирский федеральный университет», г. Красноярск, Россия

Authors:

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Department of Medical Biology, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Gershkoron F.A., PhD (Biology), Associate Professor, Department of Medical Biology, Institute of Fundamental Biology and Biotechnology, Siberian Federal University, Krasnoyarsk, Russian Federation

Поступила 15.06.2022
Принята к печати 27.06.2022

Received 15.06.2022
Accepted 27.06.2022