

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-114-122>

Рак эндометрия: ассоциация сывороточного содержания адипокинов, специализированных проразрешающих медиаторов и клинико-морфологических характеристик опухоли с гипергликемией и ожирением

Е.Е. Середа^{1,2}, М.О. Очиров¹, Т.Ю. Мамонова¹, Г.В. Какурина^{1,2}, Н.В. Юнусова^{1,2}, Е.А. Сиденко^{1,2}, Д.А. Коршунов¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, И.В. Кондакова¹

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; Россия, 634009 Томск, Кооперативный переулок, 5;

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; Россия, 634050 Томск, Московский тракт, 2

Контакты: Елена Евгеньевна Середа shashova7ssmu@gmail.com

Введение. Развитие рака эндометрия (РЭ) тесно связано с нарушением обмена углеводов и липидов, пусковым механизмом которого является ожирение, снижение чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину, что приводит к гормональному дисбалансу и наличию хронической низкоинтенсивной воспалительной реакции. Медиаторами, регулируемыми воспалительные реакции и косвенно влияющими на углеводный обмен, являются адипокины и специализированные проразрешающие медиаторы (СпРМ). Целесообразность проведенного исследования продиктована необходимостью оценки того, насколько комбинация клинико-морфологических и дисметаболических нарушений способна влиять на течение опухолевого процесса при РЭ.

Цель исследования – изучение содержания СпРМ и адипокинов сыворотки крови у больных РЭ во взаимосвязи с дисметаболическими нарушениями и клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Материалы и методы. Проведено одноцентровое неинтервенционное одномоментное сравнительное исследование с включением 45 больных РЭ (эндометриодная аденокарцинома, T1–2N0M0). В работе оценивались уровни адипонектина (адипонектин и висфатин), СпРМ (маресин 1 и протектин D1) в сыворотке крови в сопоставлении с показателями углеводного обмена, значением индекса массы тела и клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Результаты. При РЭ в сочетании с дисметаболическими нарушениями выявлено статистически значимое снижение содержания адипонектина в 1,4 раза при гипергликемии ($p = 0,048$) и в 1,45 раза при индексе массы тела ≥ 30 кг/м² ($p = 0,041$), а также снижение содержания висфатина в 2,25 раза при нарушении чувствительности тканей к инсулину ($p = 0,011$). Нарушение углеводного обмена при РЭ сопровождается потерей корреляционных взаимосвязей между изучаемыми показателями. В исследовании впервые представлены результаты относительно содержания СпРМ (маресина 1 и протектина D1) при РЭ. У больных РЭ с нормогликемией были обнаружены статистически значимые различия в уровнях адипонектина, протектина в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий.

Выводы. Обнаруженные изменения в уровне адипокинов и СпРМ, не являясь специфичными именно для опухолевого процесса, тем не менее оказывают влияние на клинико-морфологические характеристики опухоли. Данные биологически активные компоненты обладают регулирующим влиянием на различные метаболические пути, что обязательно должно учитываться на этапах комбинированного лечения опухолевого процесса.

Ключевые слова: рак эндометрия, гипергликемия, инсулинорезистентность, индекс массы тела, адипокин, специализированный проразрешающий медиатор, дисметаболическое нарушение

Для цитирования: Середа Е.Е., Очиров М.О., Мамонова Т.Ю. и др. Рак эндометрия: ассоциация сывороточного содержания адипокинов, специализированных проразрешающих медиаторов и клинико-морфологических характеристик опухоли с гипергликемией и ожирением. Опухоли женской репродуктивной системы 2025;21(4):114–22.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-114-122>

Endometrial cancer: association with serum adipokines, specialized pro-resolving mediators, clinical and morphological characteristics of the tumour with hyperglycemia and obesity

E.E. Sereda^{1,2}, M.O. Ochirov¹, T.Yu. Mamonova¹, G.V. Kakurina^{1,2}, N.V. Yunusova^{1,2}, E.A. Sidenko^{1,2}, D.A. Korshunov¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, I.V. Kondakova¹

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; 5 Kooperativnyy Pereulok, Tomsk 634009, Russia;

²Siberian State Medical University, Ministry of Health of Russia; 2 Moskovskiy Trakt, Tomsk 634050, Russia

Contacts: Elena Evgenyevna Sereda shashova7ssmu@gmail.com

Background. Endometrial cancer (EC) is closely associated with carbohydrate and lipid metabolism disorders, which are triggers for obesity and decreased sensitivity of insulin-dependent tissues to insulin (insulin resistance), which in turn leads to hormonal imbalance, increased estrogen levels and the presence of a chronic low-intensity inflammatory reaction. Important mediators that regulate inflammatory reactions and indirectly affect carbohydrate metabolism are adipokines and specialized pro-resolving mediators (SpRM).

Aim. To study the relationship between the content of SpRM and adipokines in blood serum of patients with EC and dysmetabolic disorders and clinical/morphological characteristics of the tumor.

Materials and methods. A single-center, non-interventional, cross-sectional comparative study included 45 patients with EC (endometrioid adenocarcinoma, T1–2N0M0). The study assessed the serum levels of adipokines (adiponectin and visfatin), SpRM (maresin-1 and protectin D1) in comparison with carbohydrate metabolism indices, body mass index, clinical and morphological characteristics of the tumor (tumor size, presence of myometrial invasion and tumor grade).

Results. In EC patients with dysmetabolic disorders, a significant decrease in the level of adiponectin was revealed (1.4-fold decrease in the case of hyperglycemia ($p = 0.048$) and a 1.45-fold decrease in the case of body mass index ≥ 30 kg/m² ($p = 0.041$). A 2.25-fold decrease in the level of visfatin was found in cases with impaired tissue sensitivity to insulin ($p = 0.011$). Carbohydrate metabolism disorders in EC are accompanied by loss of correlation relationships between the studied parameters. The present study was the first to demonstrate results concerning the content of SpRM (maresin-1 and protectin D1) in EC. In EC patients with normal blood glucose concentration, statistically significant differences in the levels of adiponectin were found between patients with different depth of myometrial invasion.

Conclusion. The revealed changes in the levels of adipokines and SpRM are not specific to the tumor process; however, they affect the clinical and morphological characteristics of the tumor. These biologically active components have a regulatory effect on various metabolic pathways, which must be taken into account during EC treatment.

Keywords: endometrial cancer, hyperglycemia, insulin resistance, body mass index, adipokine, specialized pro-resolving mediator, dysmetabolic disorder

For citation: Sereda E.E., Ochirov M.O., Mamonova T.Yu. et al. Endometrial cancer: association with serum adipokines, specialized pro-resolving mediators, clinical and morphological characteristics of the tumour with hyperglycemia and obesity. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy = Tumors of Female Reproductive System* 2025;21(4):114–22. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2025-21-4-114-122>

Введение

Рак эндометрия (РЭ) занимает лидирующее положение среди опухолей женских половых органов и 3-е место в структуре онкологической заболеваемости женского населения с приростом 10 % за последние 10 лет [1]. Многочисленные исследования показали, что риск возникновения РЭ в 2,5–3,0 раза выше у пациенток с ожирением и/или при наличии у них сахарного диабета 2-го типа [2]. Это связано с нарушением обмена углеводов и липидов, пусковым механизмом которого является ожирение, снижение чувствительности инсулинзависимых тканей к инсулину (инсулинорезистентность), что, в свою очередь, приводит к активации различных патогенетических путей реализации РЭ, включая гормональный дисбаланс, повышение уровня эстрогена. Эти изменения сопро-

вождаются также развитием хронических низкоинтенсивных воспалительных реакций и нейрогормональной активацией, что, вероятно, может влиять на исход течения опухолевого процесса и дополнительно усугублять нарушение углеводного и липидного обменов [3]. Важными медиаторами, регулируемыми воспалительными реакциями и косвенно влияющими на углеводный обмен, являются адипокины и специализированные проразрешающие медиаторы (СпРМ). Адипокины вырабатываются преимущественно жировой тканью, влияют на чувствительность тканей к инсулину и обладают про- или противовоспалительными эффектами. Адипонектин усиливает чувствительность тканей к инсулину, обладает противовоспалительными свойствами. Снижение уровня адипонектина в сыворотке крови больных РЭ обладает проканцерогенным действием [4].

Висфатин, другой адипокин, напротив, снижает чувствительность тканей к инсулину, обладает провоспалительным действием [5]. К классу СпРМ относятся протектины и маресины, которые являются продуктами окисления ω -3-полиненасыщенных жирных кислот. Эти медиаторы регулируют эндогенные программы разрешения воспаления, обладают противовоспалительным действием. Недостаточная секреция и/или дисфункция СпРМ не позволяет своевременно завершить воспаление, что приводит к хронизации этого процесса [6]. Вероятно, ингибирование синтеза СпРМ может способствовать переходу хронического низкоинтенсивного воспаления в рак, так как происходит пролонгированное воздействие их предшественников с провоспалительным действием на ткани. Нет информации о взаимосвязи адипокинов и СпРМ при злокачественных новообразованиях, протекающих на фоне дисметаболических нарушений. Целесообразность проведенного исследования продиктована необходимостью оценки того, насколько комбинация клинико-морфологических и дисметаболических нарушений способна влиять на течение опухолевого процесса при РЭ.

Цель исследования — изучение содержания СпРМ и адипокинов сыворотки крови у больных РЭ во взаимосвязи с дисметаболическими нарушениями и клинико-морфологическими характеристиками опухоли.

Материалы и методы

Было проведено одноцентровое неинтервенционное одномоментное сравнительное исследование с включением 45 больных РЭ (эндометриоидная аденокарцинома, T1–2N0M0) в возрасте 35–70 лет (средний возраст больных — 54 года) без установленного диагноза сахарного диабета. Исключение диагноза сахарного диабета проводилось путем измерения уровня глюкозы крови натощак в сочетании с определением уровня гликированного гемоглобина. Пациенток включали в исследование до проведения специализированного противоопухолевого лечения.

В сыворотке крови оценивались уровень адипокинов (адипонектин и висфатин), СпРМ (маресин 1 и протектин D1), а также показатели, характеризующие углеводный и липидный обмен (уровни глюкозы, инсулина, гликированного гемоглобина, общего холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности и триацилглицерола (ТАГ)). Проводилось сопоставление изучаемых параметров с клинико-морфологическими характеристиками опухоли (размер и степень дифференцировки опухоли, наличие инвазии в миометрий) с учетом стратификации включенных в исследование больных РЭ на группы в зависимости от значений показателей углеводного обмена и индекса массы тела (ИМТ).

Определение уровней инсулина, маресина 1, протектина D1, висфатина, адипонектина в сыворотке

крови проводилось методом ELISA на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-01 «Униплан» (Россия) с использованием соответствующих исследовательских наборов фирм Cloud-Clone (США) (адипонектин, висфатин, протектин D1), Bluegene (Китай) (маресин 1). Ни один из полученных результатов не выходил за границы диапазона, установленные производителем. Биохимический анализ крови выполняли с использованием соответствующих коммерческих наборов фирмы «Вектор-Бест». Гомеостатическая модель оценки инсулинорезистентности (The Homeostasis Model Assessment of IR, HOMA-IR) считалась по стандартной формуле и включала определение в одной пробе сыворотки крови уровня глюкозы и уровня инсулина. Наличие инсулинорезистентности считалось подтвержденным при значении HOMA-IR >2,0 (пороговое значение, которое принято Европейской группой по изучению инсулинорезистентности) [7].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Statistica 10.0, проверка нормальности распределения исследуемых выборок — с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Статистическую значимость различий между группами определяли с помощью непараметрических критериев Краскела—Уоллиса и Манна—Уитни для независимых выборок. Для статистически значимых результатов сравнения, рассчитанных с помощью критерия Краскела—Уоллиса, далее проводили дополнительное попарное сравнение с помощью критерия Манна—Уитни с учетом поправки Бонферрони. При этом рассчитывали критическое значение показателя статистической значимости ($p_{кр}$), учитывающей количество групп сравнения. Результаты в таблицах представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили. Для оценки взаимосвязи признаков использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). При использовании критерия Краскела—Уоллиса, критерия Манна—Уитни и корреляционного анализа по методу Спирмена статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$. При поиске межгрупповых различий в случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони, при этом рассчитывалось значение $p_{кр}$. Статистически значимыми считались значения $p < p_{кр}$. Для всех видов анализа статистически значимыми считались различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

На 1-м этапе исследования общая выборка включенных в исследование больных РЭ ($n = 45$) была разделена на группы в зависимости от значений показателей углеводного обмена (на 2 группы в зависимости от уровня глюкозы, на 2 группы в зависимости от чувствительности тканей к инсулину, определенной с использованием HOMA-IR, и на 2 группы в зависимости

от величины значения ИМТ). Гипергликемия была выявлена у 53 % пациенток (уровень глюкозы >6,1 ммоль/л), снижение чувствительности тканей к инсулину – у 66,7 %. У 35,6 % пациенток ИМТ был <29,9 кг/м², что соответствует нормальной массе тела и/или предожижению; у 64,4 % пациенток значение ИМТ было ≥30 кг/м², что соответствует ожирению I–II стадии (у 42,2 % пациенток уровень ИМТ был от 30 до 35 кг/м², у 22 % – >35 кг/м²).

При оценке сывороточного содержания адипокинов (адипонектина, висфатина) и СпРМ (маресина 1 и протектина D1) в сопоставлении с показателями углеводного обмена выявлено снижение уровня адипонектина в 1,4 раза у пациенток с гипергликемией по сравнению с больными РЭ, у которых был нормальный уровень глюкозы ($p = 0,048$). При сниженной чувствительности тканей к инсулину отмечено уменьшение концентрации висфатина в 2,25 раза по сравнению с больными РЭ, у которых была определена нормальная чувствительность инсулинзависимых тканей к ин-

сулину ($p = 0,011$). При оценке взаимосвязи уровня изучаемых метаболитов со значением ИМТ методом Краскела–Уоллиса было выявлено статистически значимое изменение уровня адипонектина в зависимости от значения ИМТ ($N = 7,77; p = 0,043$). При оценке межгрупповых различий не выявлено статистически значимых различий в уровне адипонектина между группой пациенток с нормальной массой тела и ИМТ 25,0–29,9 кг/м², а также между группой больных РЭ с ИМТ 30–35 кг/м² и группой больных с ИМТ 35,0–39,9 кг/м², поэтому в дальнейшем исследовании изучение параметров в зависимости от значения ИМТ проводили в 2 группах: первая группа – пациентки с ИМТ <30 кг/м²; группа сравнения – пациентки с ИМТ ≥30 кг/м². При этом отмечено снижение уровня адипонектина в сыворотке крови в 1,45 раза у пациенток с ИМТ ≥30 кг/м² по сравнению с больными РЭ с ИМТ <30 кг/м² ($p = 0,041$). Статистически значимых различий в уровнях СпРМ маресина 1 и протектина D1 у пациенток с указанными показателями углеводного обмена и значением ИМТ не выявлено (табл. 1).

Таблица 1. Изучение взаимосвязи между содержанием адипокинов, специализированных про-разрешающих медиаторов и показателями углеводного обмена и индекса массы тела у больных раком эндометрия

Table 1. Study of the relationship between the content of adipokines, serum specialized pro-resolving mediators with carbohydrate metabolism indices and body mass index in patients with endometrial cancer

Показатель Parameter	Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, µg/ml	Висфатин, нг/мл Visfatin, ng/ml	Маресин 1, нг/мл Maresin-1, ng/ml	Протектин D1, нг/мл Protectin D1, ng/ml
Нормогликемия (≤6,1 ммоль/л) Normoglycemia (≤6.1 mmol/L) $n = 21$	17,72 [13,65; 20,34]	12,89 [9,58; 24,26]	12,29 [11,09; 15,61]	36,35 [28,39; 44,70]
Гипергликемия (>6,1 ммоль/л) Hyperglycemia (>6.1 mmol/L) $n = 24$	12,9 [10,77; 18,48]	13,41 [10,4; 21,01]	15,16 [13,31; 15,96]	38,79 [32,15; 43,70]
p	0,048	0,910	0,292	0,453
Нормальная чувствительность тканей к инсулину Normal tissue insulin sensitivity (НОМА-IR <2,0) $n = 15$	15,0 [12,38; 19,36]	23,14 [12,68; 26,30]	11,69 [10,58; 14,55]	34,4 [25,86; 41,47]
Снижение чувствительности тканей к инсулину Decreased tissue insulin sensitivity (НОМА-IR ≥2,0) $n = 30$	16,42 [12,27; 20,06]	10,27 [9,24; 13,41]	15,25 [12,29; 15,96]	38,78 [32,15; 43,7]
p	0,681	0,011	0,430	0,252
ИМТ <30 кг/м ² BMI <30 kg/m ²	20,06 [16,42; 20,77]	11,0 [9,16; 23,84]	12,05 [9,14; 14,55]	41,07 [35,89; 49,76]
ИМТ ≥30 кг/м ² BMI ≥30 kg/m ²	13,81 [11,28; 19,33]	14,25 [9,93; 24,68]	12,84 [11,55; 15,79]	36,07 [30,65; 41,86]
p	0,041	0,521	0,632	0,330

Примечание. p – уровень статистической значимости; ИМТ – индекс массы тела.

Note. p – level of statistical significance; BMI – body mass index.

Оценка взаимосвязи адипокинов, СпРМ с показателями углеводного обмена у больных РЭ с учетом уровня глюкозы и чувствительности тканей к инсулину проводилась с использованием корреляционного анализа. При нормальном уровне глюкозы ($<6,1$ ммоль/л) наблюдалась прямая корреляционная зависимость между уровнями инсулина и маресина 1, а также обратная корреляционная взаимосвязь между содержанием инсулина и висфатина, содержанием висфатина и адипонектина (рис. 1).

Наши данные подтвердили хорошо известный факт, что при нормальной чувствительности тканей к инсулину у больных РЭ повышение уровня глюкозы сопровождается повышением уровня инсулина. Кроме того, у этих пациенток наблюдалась обратная корреляционная зависимость между уровнем адипонектина сыворотки крови и содержанием ТАГ (рис. 2).

Нарушение углеводного обмена у больных РЭ сопряжено с изменением взаимосвязи изучаемых показателей. При наличии гипергликемии полностью отсутствовали статистически значимые корреляционные взаимосвязи между изучаемыми параметрами (поэтому данные не представлены на рисунке). Кроме того, снижение чувствительности тканей к инсулину было сопряжено с потерей взаимосвязи между содержанием глюкозы в сыворотке крови и инсулином, а также между содержанием ТАГ и уровнем адипонектина. При этом наблюдалась прямая корреляционная зависимость между уровнем глюкозы и содержанием общего холестерина, а также уровнем глюкозы и содержанием ТАГ в сыворотке крови. Кроме того, при снижении чувствительности тканей к инсулину у боль-

ных РЭ обнаружена прямая корреляционная зависимость между содержанием ТАГ и уровнем маресина 1, а также между содержанием адипонектина и уровнем липопротеинов высокой плотности (рис. 3).

На следующем этапе проводилось сопоставление содержания адипонектина, висфатина, маресина 1 и протектина D1 в сыворотке крови с клинико-морфологическими характеристиками опухолевого процесса у больных с нормо- и гипергликемией. При нормогликемии у больных РЭ методом Краскела–Уоллиса были обнаружены статистически значимые различия в уровнях адипонектина и протектина D1 в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий: $N = 7,62$; $p = 0,02$ и $N = 10,57$; $p = 0,005$ соответственно. В табл. 2 отражены внутрigrupповые различия изучаемых показателей.

Далее проводился поиск межгрупповых различий изучаемых показателей с учетом поправки Бонферрони, при этом значение $p_{кр}$ составило 0,017. При отсутствии инвазии опухоли в миометрий уровень протектина D1 был в 1,6 раза выше, чем при инвазии опухоли $<1/2$. При глубине инвазии опухоли в миометрий $<1/2$ наблюдалось статистически значимое снижение уровней адипонектина, протектина D1 по сравнению с пациентками, у которых была выявлена более глубокая инвазия опухоли в миометрий (табл. 2).

Для больных РЭ с гипергликемией не выявлено статистически значимых различий в уровнях адипонектина и протектина D1 в зависимости от глубины инвазии опухоли в миометрий ($p > 0,05$ для всех изучаемых показателей, рассчитанных с помощью критерия Краскела–Уоллиса). Кроме того, как у пациенток с нормогликемией, так и у пациенток с гипергликемией отсутствовали статистически значимые различия изучаемых показателей в зависимости от размера и степени дифференцировки опухоли – важных клинико-морфологических характеристик опухоли, влияющих на прогноз течения опухолевого процесса.

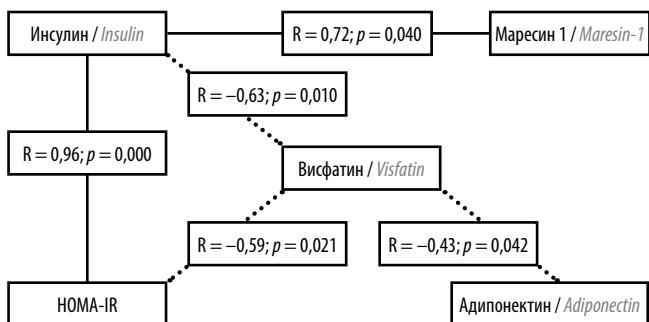


Рис. 1. Корреляционные взаимосвязи между содержанием адипокинов, специализированных проразрешающих медиаторов сыворотки крови и показателями углеводного обмена у больных раком эндометрия с нормогликемией. Сплошная линия – положительная корреляционная взаимосвязь; прерывистая линия – отрицательная корреляционная взаимосвязь; R – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости

Fig. 1. Correlations between adipokine levels, serum specialized pro-resolving mediators, and carbohydrate metabolism parameters in endometrial cancer patients with normoglycemia. Solid line – positive correlation; dashed line – negative correlation; R – Spearman correlation coefficient; p – level of statistical significance

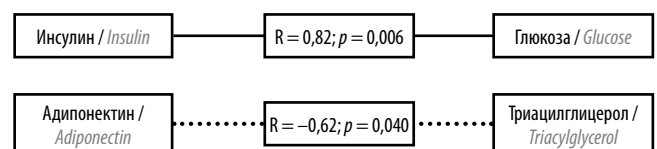


Рис. 2. Корреляционные взаимосвязи между содержанием адипокинов, специализированных проразрешающих медиаторов сыворотки крови и показателями углеводного обмена у больных раком эндометрия с нормальной чувствительностью тканей к инсулину. Сплошная линия – положительная корреляционная взаимосвязь; прерывистая линия – отрицательная корреляционная взаимосвязь; R – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости

Fig. 2. Correlations between adipokine levels, serum specialized pro-resolving mediators, and carbohydrate metabolism parameters in endometrial cancer patients with normal tissue insulin sensitivity. Solid line – positive correlation; dashed line – negative correlation; R – Spearman correlation coefficient; p – level of statistical significance

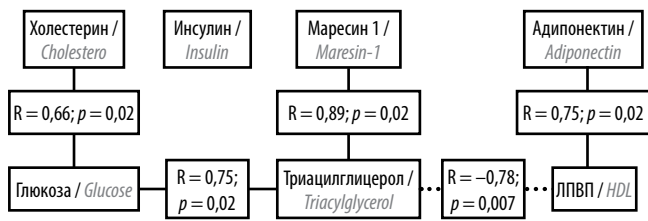


Рис. 3. Корреляционные взаимосвязи между содержанием адипокинов, специализированных проразрешающих медиаторов сыворотки крови и показателями углеводного обмена у больных раком эндометрия при снижении чувствительности тканей к инсулину. ЛПВП – липопротеины высокой плотности; сплошная линия – положительная корреляционная взаимосвязь; прерывистая линия – отрицательная корреляционная взаимосвязь; R – коэффициент корреляции Спирмена; p – уровень статистической значимости

Fig. 3. Correlations between adipokine levels, serum specialized pro-resolving mediators, and carbohydrate metabolism parameters in endometrial cancer patients with decreased tissue insulin sensitivity. HDL – high-density lipoproteins; solid line – positive correlation; dashed line – negative correlation; R – Spearman correlation coefficient; p – level of statistical significance

Обсуждение

В нашей работе продемонстрировано снижение уровня адипонектина у больных РЭ с ИМТ ≥ 30 кг/м² и при гипергликемии по сравнению с больными РЭ с ИМТ < 30 кг/м² и с нормальным уровнем глюкозы в сыворотке крови. Проведенное исследование согласуется с данными ряда исследований о взаимосвязи адипонектина и СпРМ с ожирением, уровнем глюкозы и наличием инсулинорезистентности тканей [8, 9]. Кроме того, ожирение является независимым факто-

ром риска развития РЭ [10]. Циркулирующие в крови адипо- и цитокины при РЭ различаются характером своих связей с ИМТ, «стандартным» или «метаболически здоровым» вариантом его избытка и особенностями опухолевого процесса. В частности, уровни инсулина и адипонектина в сыворотке крови больных РЭ ассоциированы с величиной ИМТ и демонстрируют статистически значимые различия между пациентками групп с различным фенотипом ожирения [11]. Выявленное в нашем исследовании снижение уровня висфатина у больных РЭ при снижении чувствительности тканей к инсулину, а также наличие отрицательной корреляционной взаимосвязи между уровнями висфатина и адипонектина при нормогликемии нуждается в дальнейшем исследовании, так как в разных источниках литературы указаны противоречивые результаты. В частности, в работе S. Nergiz Avcioglu и соавт. (2015) у больных РЭ показана слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем висфатина и индексом НОМА-IR ($p = 0,007$; $r = 0,281$) [12]. В работе Z. Wang и соавт. (2019) описана положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием в сыворотке крови адипонектина и висфатина у больных РЭ [13]. Висфатин участвует в активации сигнального каскада инсулина, усиливает поглощение глюкозы и ингибирует высвобождение глюкозы, способствует синтезу VEGF и участвует в регуляции многих сигнальных путей, главным образом PI3K, Akt, ERK1/2, MAPK или STAT3 [5], что и может объяснить уменьшение его

Таблица 2. Изучение взаимосвязи между содержанием адипокинов, специализированных проразрешающих медиаторов и глубиной инвазии опухоли в миометрий у больных раком эндометрия с нормогликемией

Table 2. Study of the relationship between the level of adipokines, serum specialized pro-resolving mediators and the myometrial invasion in endometrial cancer patients with normoglycemia

Показатель Parameter	Глубина инвазии опухоли в миометрий Depth of myometrial invasion status			p
	без инвазии without invasion)	с инвазией with invasion		
		<1/2	≥1/2	
Адипонектин, мкг/мл Adiponectin, µg/ml	16,42 [15,85; 20,49]	13,48 [11,28; 14,16]	20,19 [19,02; 23,64]	$p_1 = 0,143$ $p_2 = 0,011$
Висфатин, нг/мл Visfatin, ng/ml	11,01 [10,27; 14,25]	22,43 [11,11; 26,69]	9,93 [7,41; 24,68]	$p_1 = 0,255$ $p_2 = 0,159$
Маресин 1, нг/мл Maresin-1, ng/ml	12,29 [9,38; 14,55]	11,73 [11,09; 12,37]	12,02 [11,80; 15,61]	$p_1 = 0,920$ $p_2 = 0,742$
Протектин D1, нг/мл Protectin D1, ng/ml	48,94 [41,86; 49,76]	25,60 [10,57; 32,91]	41,07 [31,93; 47,25]	$p_1 = 0,009$ $p_2 = 0,015$

Примечание. $p_{кр} = 0,017$; p_1 – статистическая значимость различий между группами «без инвазии – инвазия $< 1/2$ »; p_2 – достоверность различий между группами «инвазия $< 1/2$ – инвазия $\geq 1/2$ ».

Note. $p_{critical} = 0.017$; p_1 – statistical significance of differences between the groups “without invasion – invasion $< 1/2$ ”; p_2 – reliability of differences between the groups “invasion $< 1/2$ – invasion $\geq 1/2$ ”.

концентрации при снижении чувствительности тканей к инсулину, наблюдаемое в нашем исследовании. Адипонектин и висфатин регулируют метаболические пути глюкозы, инсулина и липидов. В эксперименте на мышах продемонстрировано, что дефицит гена адипонектина приводит к потере зависимости от времени секреции ТАГ и липопротеинов очень низкой плотности из печени. Кроме того, он приводит к изменению толерантности к глюкозе и повышению активности глюконеогенеза [14]. Инсулин способствует пролиферации клеток, управляемой эстрадиолом, путем повышения регуляции экспрессии гена ДНК-гидроксиметилазы (*TET1*), которая может усиливать экспрессию рецепторов эстрогена, связанных с G-белком (GPER) [3]. Нарушение баланса между про- и противовоспалительными сигналами является важным патогенетическим путем, реализуемым как при ожирении, так и при злокачественных новообразованиях. В некоторых источниках литературы сообщается о связи хронического низкоинтенсивного воспаления с развитием и более агрессивным течением РЭ, колоректального рака, рака молочной железы [15]. Представленные в нашем исследовании данные о корреляционных взаимосвязях между содержанием СпРМ с противовоспалительным действием маресина 1 с уровнем инсулина при нормогликемии, а также маресина 1 с содержанием ТАГ на фоне сниженной чувствительности тканей к инсулину у больных РЭ являются принципиально новыми и нуждаются в дальнейшей проверке. В частности, в современной литературе имеются единичные сведения о взаимосвязи содержания маресина 1 с метаболическими параметрами. Исследования, проводимые с участием больных сахарным диабетом 2-го типа и здоровых волонтеров, не показали статистически значимых различий при анализе корреляционных зависимостей между содержанием маресина 1 и инсулина, но в данной работе сообщается о прямой корреляционной взаимосвязи между уровнем маресина 1 и стимулированного глюкозой уровня инсулина [16]. Различия в полученных нами результатах могут быть связаны с различиями в когорте пациенток (в наше исследование были включены больные РЭ без сахарного диабета, кроме того, мы проводили стратификацию относительно уровня глюкозы и относительно чувствительности тканей к инсулину с использованием НОМА-IR). В эксперименте на мышах было показано, что маресин 1 улучшает чувствительность тканей к инсулину [17], значительно повышает уровень мРНК адипонектина, стимулирует высвобождение адипонектина, снижает уровень интерлейкина 1 и ослабляет воспаление в жи-

ровой ткани как на модели генетически обусловленного ожирения, так и при ожирении, связанном с высококалорийной диетой [6]. В наших исследованиях продемонстрированы статистически значимые различия в сывороточном содержании адипонектина и протектина D1 в зависимости от глубины инвазии РЭ при нормогликемии, тогда как при гипергликемии эта зависимость не подтверждалась. Вероятно, адипонектин и протектин D1 могут быть вовлечены в инвазивный рост опухолей, однако механизмы этого явления не исследованы. В эксперименте на мышах при злокачественных новообразованиях противоопухолевые свойства СпРМ связывают со снижением пролиферации опухолевых клеток и изменением поляризации опухолеассоциированных макрофагов, что приводит к переходу их фенотипа из иммуносупрессивного в противоопухолевый [18]. Кроме того, есть работы, подтверждающие большое значение протектина D1 в ускользании опухоли из-под иммунного надзора при раке легкого, также этот показатель рассматривается в качестве перспективного прогностического маркера [19]. Данные литературы относительно ассоциации сывороточного содержания адипокинов с клинико-морфологическими параметрами опухоли противоречивы, что демонстрируется в систематическом обзоре I. Ray и соавт (2022), посвященном изучению адипокинов при РЭ [20].

Выводы

Абсолютно очевидно, что выявленные изменения в уровне адипокинов и СпРМ не являются специфичными именно для опухолевого процесса. Данные биологически активные компоненты обладают регулирующим влиянием на различные метаболические пути, что обязательно должно учитываться на этапах комбинированного лечения опухолевого процесса. В проведенном исследовании впервые представлены результаты относительно содержания СпРМ (маресина 1 и протектина D1) при РЭ. У данной категории больных при нормогликемии выявлена сильная корреляционная зависимость между содержанием маресина 1 и инсулина. Продemonстрирована ассоциация сывороточного содержания протектина D1 с глубиной инвазии опухоли в миометрий. Также стоит обратить внимание на то, что при лечении больных РЭ с нарушенным метаболизмом углеводов и ожирением чрезвычайно важно проводить гликемическую коррекцию и рекомендовать нормализовать массу тела для более эффективного контроля течения опухолевого процесса. Выявленные связи метаболических параметров и клинико-морфологических характеристик опухолевого процесса нуждаются в более детальном исследовании.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадной. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2024. 276 с. Malignant neoplasms in Russia in 2023 (morbidity and mortality). Eds.: A.D. Kaprin, V.V. Starinskiy, A.O. Shakhzadova. Moscow: MNIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NIMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2024. 276 p. (In Russ.).
2. Massouh N., Jaffa A.A., Jaffa M.A. Diabetes and the social, biologic, and behavioral determinants of endometrial cancer in the United States. *BMC Cancer* 2024;24(1):540. DOI: 10.1186/s12885-024-12192-y
3. Marin A.G., Filipescu A., Vladareanu R., Petca A. metabolic syndrome and survival outcomes in endometrial cancer. *Cureus* 2024;16(5):e60324. DOI: 10.7759/cureus.60324
4. Abdulla A., Sadida H.Q., Jerobin J. et al. Unraveling molecular interconnections and identifying potential therapeutic targets of significance in obesity-cancer link. *J Natl Cancer Cent* 2024;5(1):8–27. DOI: 10.1016/j.jncc.2024.11.001
5. Stępień S., Olczyk P., Gola J. et al. The role of selected adipocytokines in ovarian cancer and endometrial cancer. *Cells* 2023;12(8):1118. DOI: 10.3390/cells12081118
6. Серeda Е.Е., Чернышова А.Л., Мамонова Т.Ю. и др. Ассоциация медиаторов жировой ткани с развитием злокачественных новообразований на фоне метаболического синдрома. *Сибирский онкологический журнал* 2024;23(2):101–10. DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110 Sereda E.E., Chernyshova A.L., Mamonova T.Yu. et al. Association of adipose tissue mediators with the development of malignant neoplasms against the background of metabolic syndrome. *Sibirskiy onkologicheskij zhurnal = Siberian Oncology Journal* 2024;23(2):101–10 (In Russ.). DOI: 10.21294/1814-4861-2024-23-2-101-110
7. Biernacka-Bartnik A., Kocelak P., Owczarek A.J. et al. The cut-off value for HOMA-IR discriminating the insulin resistance based on the SHBG level in women with polycystic ovary syndrome. *Front Med (Lausanne)* 2023;10:1100547. DOI: 10.3389/fmed.2023.1100547
8. De Luis D., Primo D., Izaola O., Gomez J.J.L. Relationship between adiponectin and muscle mass in patients with metabolic syndrome and obesity. *J Diabetes Complications* 2024;38(4):108706. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2024.108706
9. Laiglesia L.M., Escoté X., Sáinz N. et al. Maresin 1 activates brown adipose tissue and promotes browning of white adipose tissue in mice. *Mol Metab* 2023;74:101749. DOI: 10.1016/j.molmet.2023.101749
10. Slabuszewska-Józwiak A., Lukaszuk A., Janicka-Kośnik M. et al. Role of leptin and adiponectin in endometrial cancer. *Int J Mol Sci* 2022;23(10):5307. DOI: 10.3390/ijms23105307
11. Берштейн Л.М., Порошина Т.Е., Васильева Д.А. Адипокины, миокины и цитокины при раке эндометрия: связь с фенотипом избыточной массы тела и клинико-морфологическими особенностями опухоли. *Ожирение и метаболизм* 2017;14(1):35–40. DOI: 10.14341/omet2017135-40 Bershteyn L.M., Poroshina T.E., Vasilyeva D.A. Adipokines, myokines and cytokines in endometrial cancer: relationship with the overweight phenotype and clinical and morphological features of the tumor. *Ozhirenie i metabolism = Obesity and Metabolism* 2017;14(1):35–40. (In Russ.). DOI: 10.14341/omet2017135-40
12. Nergiz Avcioğlu S., Altinkaya S.O., Küçük M. et al. Visfatin concentrations in patients with endometrial cancer. *Gynecol Endocrinol* 2015;31(3):202–7. DOI: 10.3109/09513590.2014.975687
13. Wang Z., Gao S., Sun C. et al. Clinical significance of serum adiponectin and visfatin levels in endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;145(1):34–9. DOI: 10.1002/ijgo.12772
14. Wada T., Yamamoto Y., Takasugi Y. et al. Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol* 2022;254(2):121–33. DOI: 10.1530/JOE-22-0006
15. Берштейн Л.М. Роль воспалительных и противовоспалительных факторов при раке эндометрия и его типах: опухолевая и жировая ткань. *Вопросы онкологии* 2016;62(6):73240. Bershteyn L.M. The role of inflammatory and anti-inflammatory factors in endometrial cancer and its types: tumor and adipose tissue. *Voprosy onkologii = Oncology Issues* 2016;62(6):73–40. (In Russ.).
16. Miao T., Huang B., He N. et al. Decreased plasma maresin 1 concentration is associated with diabetic foot ulcer. *Mediators Inflamm* 2020;2020:4539035. DOI: 10.1155/2020/4539035
17. Martínez-Fernández L., González-Muniesa P., Sáinz N. et al. Maresin 1 regulates insulin signaling in human adipocytes as well as in adipose tissue and muscle of lean and obese mice. *J Physiol Biochem* 2021;77(1):167–73. DOI: 10.1007/s13105-020-00775-9
18. Babar M.U., Nassar A.F., Nie X. et al. Is lipid metabolism of value in cancer research and treatment? Part II: role of specialized pro-resolving mediators in inflammation, infections, and cancer. *Metabolites* 2024;14(6):314. DOI: 10.3390/metabo14060314
19. Shao F., Gao Y., Wang W. et al. Silencing EGFR-upregulated expression of CD55 and CD59 activates the complement system and sensitizes lung cancer to checkpoint blockade. *Nat Cancer* 2022;3(10):1192–210. DOI: 10.1038/s43018-022-00444-4
20. Ray I., Meira L.B., Michael A., Ellis P.E. Adipocytokines and disease progression in endometrial cancer: a systematic review. *Cancer Metastasis Rev* 2022;41(1):211–42. DOI: 10.1007/s10555-021-10002-6

Вклад авторов

Е.Е. Серeda: существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста статьи, анализ и интерпретация результатов работы; М.О. Очиров: отбор пациентов в исследование, ведение больных раком эндометрия, работа с базой данных, обсуждение результатов; Т.Ю. Мамонова: отбор пациентов в исследование, ведение больных раком эндометрия, формирование базы данных; Г.В. Какурина, Е.А. Сиденко: определение лабораторных маркеров, статистический анализ результатов; Н.В. Юнусова, Д.А. Коршунов: работа с базой данных; Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова: существенный вклад в концепцию и дизайн работы.

Authors' contributions

E.E. Sereda: significant contribution to the concept and design of the study, writing the manuscript, analyzing and interpreting the results; M.O. Ochirov: patient recruitment, endometrial cancer case management, database management, results discussion; T.Yu. Mamonova: patient recruitment, endometrial cancer case management, database development; G.V. Kakurina, E.A. Sidenko: laboratory markers determination, statistical analysis of the results; N.V. Yunusova, D.A. Korshunov: database management; L.A. Kolomiets, I.V. Kondakova: significant contribution to the concept and design of the study.

ORCID авторов / ORCID of authors

Е.Е. Серeda / E.E. Sereda: <https://orcid.org/0000-0002-7752-9346>

М.О. Очиров / M.O. Ochirov: <https://orcid.org/0000-0001-6628-2918>

Т.Ю. Мамонова / T.Yu. Mamonova: <https://orcid.org/0009-0005-3456-7624>

Г.В. Какурина / G.V. Kakurina: <https://orcid.org/0000-0002-4506-9429>

Н.В. Юнусова / N.V. Yunusova: <https://orcid.org/0000-0003-4595-4177>

Е.А. Сиденко / E.A. Sidenko: <https://orcid.org/0000-0001-5838-9459>

Д.А. Коршунов / D.A. Korshunov: <https://orcid.org/0000-0002-1058-3882>

Л.А. Коломиец / L.A. Kolomiets: <https://orcid.org/0000-0002-6854-8940>

И.В. Кондакова / I.V. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0002-0947-8778>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовом обеспечении Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», шифр темы FGWM-2023-0009.

Funding. The study was performed with financial support from the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, topic code FGWM-2023-0009.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и одобрено комитетом по этике Научно-исследовательского института онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (протокол № 20 от 27.10.2023). Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The study was performed in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the ethics committee of the Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences (Protocol No. 20 dated October 27, 2023). All patients signed informed consent to participate in the study.