Зволинская Е. Ю.[1], Мамедов М. Н.[1], Потиевская В. И.[2], Иванов С. А.[3], Каприн А. Д.[2]
[1] ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины» Минздрава РФ, Москва, Россия
[2] ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Москва, Россия
[3] «МРНЦ им. А. Ф. Цыба», ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава РФ, Обнинск, Россия

Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ) являются ведущими причинами смерти во всем мире и обусловливают весомую нагрузку на экономику многих стран в плане инвалидизации населения и смертности. Для увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, выживших после перенесенного онкологического заболевания, а также предупреждения возникновения коморбидной патологии, правильного ведения и корректного информирования пациентов о факторах риска и модификации образа жизни необходимо иметь четкое представление об общности механизмов возникновения ССЗ и рака. Известны общие факторы риска для обеих групп заболеваний: курение, ожирение, сахарный диабет, алкоголь, погрешности в питании и др. Наряду с этим одну из центральных ролей может играть воспаление, так как оно способствует возникновению обеих групп заболеваний и встречается в условиях ожирения, сахарного диабета, артериальной гипертензии и дислипидемии. Дальнейшее понимание взаимодействия между ССЗ и раком позволит создать общие эффективные диагностические и профилактические стратегии, а также безопасные подходы к лечению.

Ключевые слова Факторы риска; сердечно-сосудистые заболевания; онкология

Для цитирования Zvolinskaya E.Yu., Mamedov M. N.,Potievskaya V. I., Ivanov S. A., Kaprin A. D. Role of modified cardiovascular risk factors in development of oncologic diseases. Kardiologiia. 2020;60(9):110–121. [Russian: Зволинская Е. Ю., Мамедов М. Н., Потиевская В. И., Иванов С. А., Каприн А. Д. Роль модифицируемых сердечно-сосудистых факторов риска в возникновении онкологических заболеваний. Кардиология. 2020;60(9):110–121].

Автор для переписки Зволинская Екатерина Юрьевна. E-mail: ringva@mail.ru

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и онкологические заболевания (ОЗ) являются ведущими причинами смерти во всем мире и определяют весомую нагрузку на экономику многих стран в связи с увеличением потерь от временной и стойкой утраты трудоспособности. По данным Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), в Европейском регионе основные неинфекционные заболевания (НИЗ), к которым относятся ССЗ и ОЗ, обусловливают практически 9 случаев смерти из 10 и оказывают негативное экономическое воздействие [1–3]. По данным Росстата, в России основными причинами смертности являются те же заболевания (рис. 1) [4].

Согласно сведениям о пациентах, состоявших на учете у онколога в России в 2009-2017 гг., в 2017 году число умерших от неонкологического заболевания из числа учтенных на 100 умерших больных составило 21,4%, причем прирост по сравнению с 2009 годом составил 30,5% (табл. 1). Таким образом, каждый 5-й онкологический пациент умирает от неонкологического заболевания.

Учитывая тот факт, что первое место среди причин смерти взрослого населения России составляют болезни системы кровообращения, именно эти заболевания требуют самого пристального внимания.

Такая статистика диктует необходимость раннего начала профилактики ССЗ и ОЗ, в связи с чем изучение общности факторов риска (ФР) ССЗ и рака представляется актуальной проблемой. В то же время в России практически нет публикаций, касающихся анализа общих механизмов возникновения рака и ССЗ.

В последнее время терапия ОЗ достигла больших успехов, в результате чего, повысилась выживаемость пациен-

Рисунок 1. Смертность от основных классов причин смерти в России в 2018 году, умерших от данных причин на 100 тысяч человек постоянного населения [4]

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n910

Таблица 1. Сведения о пациентах, состоявших на учете, умерших от неонкологического заболевания в России в 2009–2017 гг. (Каприн А.Д., Иванов С.А., 2018 г.)

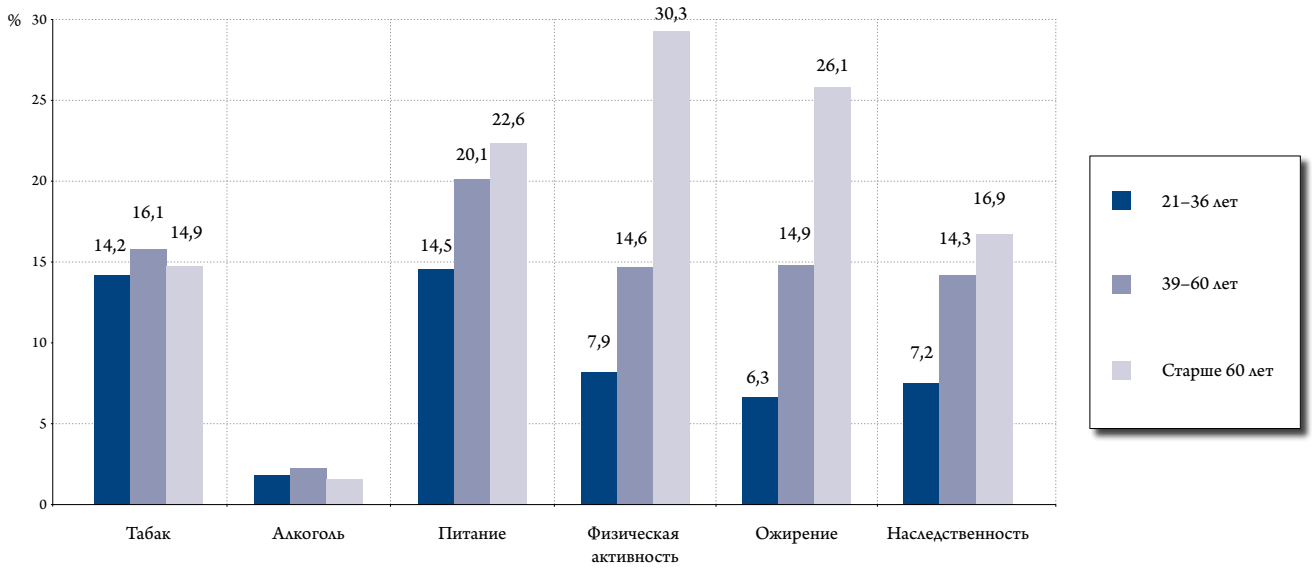
Годы	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	Прирост
Число умерших от неонкологического заболевания из числа учтенных на 100 умерших больных	16,4	17,0	17,0	17,9	17,9	18,9	19,0	20,2	21,4	30,5%

тов с раком. Это привело к тому, что прогноз нередко определяется не столько основным заболеванием, сколько сопутствующей патологией, в первую очередь, болезнями сердца и сосудов. В большом Шведском исследовании было показано, что из всех случаев смерти мужчин с раком простаты, выявленным в возрасте старше 70 лет, 31% связан с ССЗ [5]. В свою очередь, продолжительность жизни растет, и население земного шара неуклонно стареет, что приводит к росту ССЗ. При этом повышается и вероятность одновременного возникновения двух заболеваний у одного пациента. Это подтверждается множеством клинических случаев и может быть обусловлено не только возрастом, но и влиянием общих ФР развития злокачественных опухолей и болезней сердца. Несмотря на достигнутые в последнее время успехи в изучении, профилактике, диагностике и лечении этих двух групп заболеваний, сферы интересов кардиологов и онкологов достаточно разобщены. По мнению некоторых исследователей, необходимо искать общий алгоритм оценки риска у пациентов с сердечно-сосудистыми и, например, с онкогематологическими заболеваниями [6, 7].

В 2000–2010 гг. в Датском национальном госпитальном регистре учитывались лица, госпитализированные по поводу ССЗ. В дальнейшем анализировалась коморбидная патология. Среди всех анализируемых типов параллельно протекающих заболеваний (рак, сахарный диабет (СД), заболевания опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани, респираторные заболевания, болезни щитовидной железы, почек и деменция) наиболее распространенной коморбидной патологией оказались злокачественные новообразования, причем их частота увеличивалась с возрастом [8]. По результатам исследования сотрудников клиники Мауо (США), наиболее часто сердечно-сосудистая патология встречается у пациентов с раком легких и крови [9]. В другом американском исследовании было показано, что у женщин, перенесших рак груди, резко возрастает риск смерти от ССЗ, причем этот риск начинает увеличиваться спустя 7 лет от момента постановки диагноза [10]. Вообще пациенты, перенесшие рак различной локализации и добившиеся стойкой ремиссии, зачастую умирают от ССЗ, а не от рецидивов рака или метастазов. Наибольший вклад в смертность от ССЗ у пациенток с раком молочной железы и других локализаций вносят: курение, СД и артериальная гипертензия (АГ) [11]. В исследовании, изучавшем сердечную недостаточность (СН) [12], было выявлено, что у пациентов с хронической СН (ХСН) риск возникновения ОЗ на 68% выше, чем у лиц без недостаточности кровообращения. Возможные причины полученных результатов включают: более частое и тщательное обследование пациентов с ХСН, общность ФР, канцерогенное действие кардиотропных препаратов, влияние хронического воспаления, как одного из основных звеньев патогенеза ХСН и т. д. Не вызывает сомнения, что подобный феномен требует дальнейшего изучения.

Таким образом, учитывая все вышесказанное, с целью увеличения продолжительности и качества жизни пациентов, выживших после перенесенного ОЗ, а также с целью предупреждения возникновения коморбидной патологии и правильного ведения и корректного информирования

Рисунок 2. Распространенность факторов риска среди взрослого населения России, выявленная при диспансеризации, % [13]



больных с коморбидной патологией о ФР и модификации образа жизни, необходимо иметь четкое представление об общности механизмов возникновения и биологических маркерах сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Факторы риска

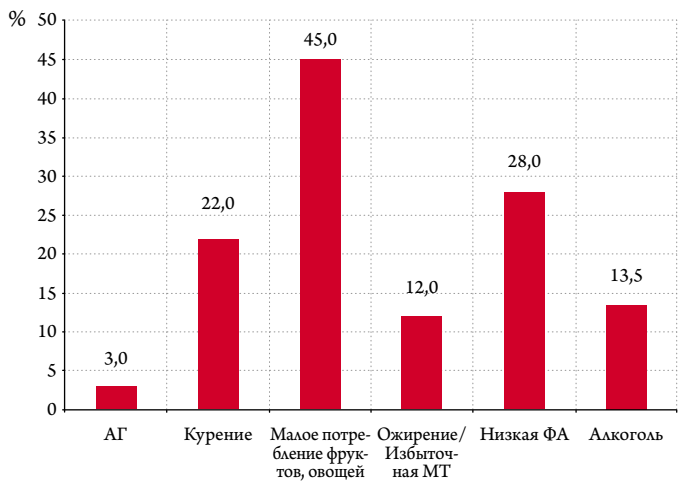
ФР как ССЗ, так и ОЗ, можно разделить на модифицируемые и немодифицируемые. К модифицируемым ФР относятся особенности образа жизни и привычки человека: табакокурение, гиподинамия, нерациональное питание, злоупотребление алкоголем, а также измененные клинико-лабораторные показатели (уровни артериального давления, холестерина и его фракций, глюкозы, масса тела). Данный обзор литературы посвящен анализу модифицируемых ФР обеих групп заболеваний (рис. 2).

Как видно из рисунка, лидируют такие ФР, как: низкая физическая активность (НФА), ожирение, неправильное питание и потребление табачных изделий. Правда, не во всех возрастных категориях это соотношение сохраняется. Рисунок 3 показывает, что в структуре ФР у лиц молодого возраста ожирение не играет такой роли, как в старшей возрастной категории, в то время как нерациональное питание сохраняет свои лидирующие позиции. Это сравнение наглядно демонстрирует важность профилактики неправильных привычек питания именно с раннего возраста с целью избежать ожирения в более поздних возрастных периодах и, соответственно, избежать его осложнений в виде ССЗ или ОЗ, так как ожирение признано одним из ведущих ФР обеих групп заболеваний.

Воспаление

Помимо известных общих ФР для обеих групп заболеваний, таких как: курение, ожирение, СД, алкоголь, погрешности в питании и др., существует еще такой фактор, как воспаление, которое может являться тем пусковым (триггерным) механизмом, который способствует возникновению сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [15–17]. Такие ФР, как ожирение, АГ, гипергликемия и инсулинорезистентность, гипертриглицеридемия, курение, алкоголь, вызывают воспаление так же, как бактериальные агенты и вирусы, которые могут предрасполагать к возникновению ОЗ. При этом хронический воспалительный процесс, в свою очередь, сопутствует развитию злокачественных новообразований. Триггерным механизмом атеросклероза и сосудистого ремоделирования также является воспаление – внутрисосудистое, которое приводит к возникновению эндотелиальной дисфункции и, как следствие, к стенозирующему атеросклерозу и тромбозу [18].

Рисунок 3. Распространенность факторов риска ССЗ среди студенческой молодежи (%) [14]



Доказательством этому служит участие высокочувствительного С-реактивного протеина (вч-СРБ) в иммунологических процессах, способствующих формированию атеросклеротических бляшек и фиброзных отложений [19]. Связь воспаления и иммунологических процессов с сердечно-сосудистой смертностью подтверждает и исследование японских авторов [20], в котором была выявлена связь экземы со смертью от коронарной болезни сердца. В пользу теории воспаления при возникновении ССЗ говорят и данные исследования CANTOS [21], в котором изучалось влияние канакинумаба – моноклонального антитела IgG1/каппа изотипа к интерлейкину-1β (ИЛ-1β), который предотвращает продукцию медиаторов воспаления, таких как ИЛ-6 и циклооксигеназа-2. В исследование были отобраны пациенты, ранее перенесшие ИМ и имеющие увеличение уровня вч-СРБ в крови до 2 мг/л или более. Результаты исследования показали, что применение канакинумаба в дозе 150–300 мг 1 раз в 3 месяца на 15% по сравнению с плацебо снижает риск сердечно-сосудистых событий: нефатального острого ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти, которые включала в себя комбинированная конечная точка. Этот факт тем более интересен, что подобное снижение частоты развития осложнений ССЗ наблюдалось независимо от какого-либо влияния на липидный спектр крови. Зато применение канакинумаба по сравнению с плацебо привело к статистически значимому снижению концентрации вч-СРБ и ИЛ–6 в крови.

Это же исследование показало, что применение канакинумаба снижает не только риск основных сердечно-сосудистых событий, но и случаи возникновения рака легких и смертность от этого грозного заболевания [22].

Кроме того, воспалительная теория возникновения некоторых видов рака (индуцируемый вирусом папилломы че-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n910

ловека рак шейки матки, индуцируемый *Helicobacter pylori* рак желудка, Эпштейн-Барр-вирусная лимфома и др.) в последние десятилетия нашла всестороннее подтверждение, в частности, доказано участие митохондрий [23]. Считается, что митохондриальный геном (мтДНК) способствует наследственному расовому неравенству. У людей африканского происхождения несколько популяционно-специфических вариантов гаплотипов в мтДНК, а также истощение мтДНК были связаны с предрасположенностью к раку. Действительно, истощение мтДНК и мутации в митохондриальных белках, кодируемых мтДНК или ядерным геномом (нДНК), приводят к дисфункции митохондрий и способствуют устойчивости к апоптозу, эпителиально-мезенхимальному перерождению и метастатическим заболеваниям [24]. Доказано также участие лейкоцитов и цитокинов в патогенезе ОЗ [25]. По некоторым данным, хроническое воспаление, характерное для ССЗ, может явиться дополнительным фактором, способствующим возникновению удаленных метастазов у больных неплоскоклеточным раком легких с сопутствующей кардиоваскулярной патологией [26]. Существует также предположение, что более высокая частота развития злокачественных новообразований на фоне ХСН может быть следствием хронического воспаления. Было показано, что ХСН характеризуется гиперактивацией иммунной системы, которая проявляется повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов (в том числе фактора некроза опухоли-α, ИЛ-1, ИЛ-6) не только в миокарде левого желудочка, но и в системной циркуляции [27].

Воспаление, как правило, сопровождается активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и продукцией активных форм кислорода.

Как считается, одну из ведущих ролей в возникновении многих заболеваний играет оксидативный стресс и его последствие – ПОЛ. Активация ПОЛ характерна для многих заболеваний: дистрофии мышц (болезнь Дюшенна), болезни Паркинсона, при которых ПОЛ разрушает нервные клетки в стволовой части мозга, атеросклероза и развития опухолей. Активные формы кислорода, вызывающие оксидативный стресс, могут образовываться эндогенно в результате метаболических процессов и экзогенно, в результате курения, инсоляции, радиоактивного воздействия, неправильного питания [28]. Возникновению оксидативного стресса способствуют многие заболевания и состояния, характерные как для онкологических, так и кардиологических пациентов (ожирение, АГ, СД).

Ожирение

Одним из ведущих ФР ССЗ является ожирение. 26,5% взрослых россиян страдают ожирением, этот ФР отмечен среди мужчин в 18,6%, среди женщин – в 32,9% [Ситуация с НИЗ в странах, 2014 г. ВОЗ]. При этом у 60% взрослых больных ожирение дебютировало в детском возрасте [29]. Избыточный вес и ожирение встречались у 11% пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) толстой кишки, у 9% – с раком молочной железы, у 38% – с раком тела матки, у 37% – с раком кардиального отдела пищевода, у 25% – с раком почки, у 24% – с ЗНО желчного пузыря. Отсутствие избыточной массы тела снижает риск возникновения следующих ЗНО: молочной железы у женщин в постменопаузе, толстой и прямой кишки, поджелудочной железы, желчного пузыря, пищевода (аденокарциномы), желудка (кардиального отдела), печени (гепатоцеллюлярной карциномы), почки (почечно-клеточного рака), яичников, тела матки, щитовидной железы, множественной миеломы. При нормальной массе тела отмечается снижение риска летального исхода при раке молочной железы у мужчин, раке предстательной железы, В-клеточной лимфоме.

Для пациентов с ожирением характерны также инсулинрезистентность, дислипидемия и склонность к тромбообразованию. Кроме того, ожирение повышает периферическое сосудистое сопротивление, способствует гиповентиляции и возникновению ночного апноэ, увеличению сердечного выброса и ударного объема, которое ведет к повышению давления наполнения левого желудочка и перегрузке объемом. Это обуславливает расширение полостей сердца и изменение геометрии сердечной мышцы независимо от наличия АГ [30, 31]. В то же время считается, что 20% случаев возникновения рака связаны с ожирением [32]. Американский институт исследований рака и Всемирный фонд исследований рака (AICR/WCRF) полагают, что избыточный вес способствует возникновению таких видов рака, как аденокарцинома пищевода, рак поджелудочной железы, печени, колоректальный рак, постменопаузальный рак молочной железы, рак эндометрия и почек [33, 34]. Риск возникновения рака повышается до 70% при индексе массы тел от 40 до 49,9 кг/м^2. Исследование EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition-Potsdam) показало, что риск возникновения рака при избыточной массе тела зависит от пола, например, риск возникновения колоректального рака на 55% выше у мужчин, чем у женщин [35]. Предполагается, что эстрогены, уровень которых повышен у женщин с ожирением, подавляют сигналы воспаления и оказывают противоопухолевое воздействие через проапоптозный эффект на эстрогеновые рецепторы толстой кишки. Эта гипотеза подтверждается тем, что у женщин, получающих заместительную гормонотерапию в постменопаузальный период, уменьшается риск возникновения колоректального рака [36]. При поиске взаимосвязи влияния ожирения на ССЗ и ОЗ можно перечислить следующие механизмы: питание, распределение подкожного жира, физическая активность (ФА), различные виды гормонов – половые, инсулин, инсулиноподоб-

ный фактор роста (ИФР), адипокины, как уже говорилось ранее, воспаление и оксидативный стресс. Адипоциты продуцируют провоспалительные цитокины – адипокины и гормоны, которые повышены в плазме пациентов с ожирением – фактор некроза опухоли-α, ИЛ-1, ИЛ-6, лептин, ангиотензиноген, резистин, СРБ, некоторые из которых обладают антиапоптозным эффектом и проангиогенным эффектом, которые не только позволяют сохранять запасы жировой ткани, но и способствуют возникновению опухолей [37]. Например, по мнению некоторых исследователей, лептин играет ключевую роль в возникновении гепатоклеточной карциномы, которая реализуется через влияние лептина на обратную транскриптазу теломеразы [38]. Как показывают многочисленные клинические и экспериментальные исследования, лептин играет также основополагающую роль в возникновении ССЗ у лиц с избыточной массой тела и ожирением [39]. Жировая ткань продуцирует в большом количестве и ИЛ-6, который повышает артериальное давление (АД), стимулируя производство СРБ печенью.

Сахарный диабет

Макрососудистые осложнения СД обуславливают к возникновение ишемической болезни сердца и заболеваний периферических артерий. Патофизиологические процессы, приводящие к атеросклерозу при СД, являются мультифакторными. Центральным звеном является инсулинорезистентность, которая приводит к дислипидемии, особенно к гипертриглицеридемии, путем оксидативного стресса и гликозилирования. Эндотелиальная дисфункция, которая является ранним маркером атеросклероза, связана с индуцированным гликемией свободно-радикальным повреждением стенки сосуда. В процессе гипергликемии ИФР-1 стимулирует миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток [40]. Подтверждением этому является работа американских ученых, которые исследовали жесткость сосудов, измеряя скорость распространения пульсовой волны у подростков, страдающих СД 1 типа, и параллельно определяли маркеры воспаления и антропометрические параметры. Измерения повторяли через 5 лет. Оказалось, что наиболее сильная корреляция с увеличением скорости распространения пульсовой волны была выявлена у маркеров воспаления (особенно фибриногена) и окружности талии [41]. По данным мета-анализа, опубликованного в 2015 г. [42], найдены убедительные доказательства ассоциации СД 2 типа с раком молочной железы, внутрипеченочной холангиокарциномой, колоректальным и эндометриальным раком, в то время как связь с другими видами рака не установлена. При изучении связи смертности от рака эндометрия у женщин с коморбидной патологией (СД, ожирением и другими заболеваниями) было выявлено, что смертность в течение 7 лет была наибольшей у пациенток с СД, даже независимо от ожирения [43].

Каковы же общие механизмы влияния СД на ССЗ и рост опухолей?

Такими механизмами, по мнению многих авторов, являются: гиперинсулинемия, гипергликемия, ИФР и воспаление. Центральным агентом в инсулин-рак-гипотезе является ИФР, который повышает пролиферацию клеток. Хроническая гиперинсулинемия ведет к снижению уровня ИФР-ассоциированных протеинов и, как следствие, повышению ИФР в сыворотке крови. Опухолевые клетки экспрессируют оба вида рецепторов – инсулиновые рецепторы и рецепторы ИФР. Мета-анализы свидетельствуют о повышенном риске колоректального рака, рака предстательной железы и пременопаузальном раке молочной железы, ассоциированных с высокими уровнями сывороточного ИФР [44]. Гиперинсулинемия также уменьшает печеночный синтез глобулина, связывающего половые гормоны, повышая уровни эстрогенов у мужчин и женщин и уровни тестостерона у женщин. Повышенный уровень половых стероидов связан с увеличенным риском развития постменопаузального рака молочной железы и эндометрия, хотя плейотропное влияние эстрогенов на сердечно-сосудистую систему может быть благоприятным. Изучение влияние эстрогенов на возникновение рака молочной железы и эндометрия началось сравнительно давно [45], но окончательного ответа на вопрос о воздействии половых гормонов на рост опухолей указанной локализации нет до сих пор, особенно применительно к использованию заместительной гормонотерапии у женщин в менопаузе. Исследование «Women's Health Initiative Observational Study» подтвердило безопасность применения вагинальных эстрогенов в период менопаузы [46]. Резюмируя, можно сказать, что воспаление способствует возникновению инсулинорезистентности и таким образом участвует в патогенезе СД, внося свой вклад в сложную сеть взаимодействий между воспалением, ССЗ и раком.

Артериальная гипертензия

АГ является одним из важнейших ФР ССЗ. Клинические и экспериментальные исследования демонстрируют причинно-следственную связь между АГ и структурными изменениями сердца и сосудов. Гипертензия вызывает окислительный стресс артериальной стенки, что считается основным механизмом развития атеросклероза. АГ приводит к гипертрофии миокарда левого желудочка, уменьшая напряжение сердечной стенки под воздействием повышенного АД, что впоследствии ведет к диастолической и систолической дисфункции и СН [47]. Исследования, изучающие взаимосвязь АГ

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n910

и рака, показывают противоречивые результаты. Крупнейшее на сегодняшний день исследование, охватывающее более полумиллиона человек (Metabolic Syndrome and Cancer Project) с медианой наблюдения 12 лет, выявило, что мужчины имеют отношение рисков развития рака (ОР) – 1,07 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,04–1,09), а случаев смерти от рака – ОР 1,12 (95% ДИ: 1,08–1,15) на каждые 10 мм рт. ст. повышения АД; женщины имеют общий риск смерти от рака – ОР 1,06 (95% ДИ: 1,02–1,11), но демонстрируют отсутствие связи с заболеваемостью раком [48]. АГ была связана с несколькими специфическими видами рака – светлоклеточной карциномой (почечно-клеточный рак), колоректальным раком, раком простаты, меланомой. В настоящий момент неизвестно, каким именно образом АГ влияет на возникновение рака – происходит ли это напрямую или опосредованно через ангиогенный фактор. В некоторых исследованиях у больных АГ были выявлены повышенные уровни в плазме эндотелиального фактора роста, который вместе с центральной гормональной регуляцией влияет на способность опухолей образовывать новые кровеносные сосуды [49]. Предполагается, что ангиотензин II, ключевой гормон в вазоконстрикции и развитии АГ, стимулирует выработку сосудистого эндотелиального фактора роста. Также повышенное АД влияет на артериальную стенку через оксидативный стресс, который, в свою очередь, связан с канцерогенезом, что, вероятно, является общим биологическим механизмом между ССЗ и раком.

Гиперлипидемия

Гиперлипидемия является ФР ишемической болезни сердца [50]. В отличие от ССЗ связь гиперлипидемии и развития ОЗ остается недоказанной. В литературе имеются противоречивые данные, хотя в последнее время появляется все больше доказательств связи дислипидемии с раком молочной железы, и в той или иной степени убедительных доказательств для некоторых других видов рака [51, 52]. Некоторые исследования демонстрируют обратную связь [53]. Опухолевые клетки часто экспрессируют рецепторы, тропные к метаболитам холестерина, которые необходимы для опухолевого роста, снижая их уровень в плазме. Есть данные, которые подтверждают, что высокохолестериновая диета в сочетании с другими агентами, увеличивает риск возникновения карциномы толстой кишки [54]. Это может быть связано с билиарными жирными кислотами, секреция которых увеличивается при большом потреблении животных жиров, которые способствуют канцерогенезу. Метаболит холестерина, 27-гидроксихолестерол, принимает участие в синтезе эстрадиола, и недавно было выяснено, что он имеет отношение к развитию рака молочной железы. Это позволяет предположить взаимодействие между ССЗ и раком через холестерин и его метаболизм. Кроме того, в экспериментах было показано, что терапия статинами подавляет быстрый рост опухоли молочной железы, связанный с высокохолестериновой диетой у мышей [55]. Исследования на мышах также показывают, что 27-гидроксихолестерол, наряду с эстрогенами, которые оказывают плейотропное действие на сердечно-сосудистую систему, препятствует развитию ССЗ. Интратуморальная среда стала сферой повышенного интереса при изучении многих видов рака. Фермент, способствующий синтезу 27-гидроксихолестерола, в изобилии присутствует в опухоль-ассоциированных макрофагах, что свидетельствует в пользу воспалительной теории канцерогенеза. Данные эпидемиологических и клинических исследований демонстрируют также существование коморбидности между раком простаты и ССЗ. Было показано, что имеется взаимосвязь между липопротеинами низкой плотности и триглицеридами, а также предрасположенностью к раку простаты, которая реализуется через генетические механизмы [56].

Курение

Потребление табака является причиной почти 6 млн. случаев смерти в мире ежегодно, из которых около 5,4 млн. – активные курильщики или бывшие таковыми и более 600 тыс. – пассивные курильщики. Курение сигарет значительно влияет на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность, способствуя всем стадиям атеросклеротического процесса через многочисленные механизмы. Одним из механизмов является снижение уровня оксида азота (NO), которое вызывает вазомоторную дисфункцию и увеличивает оксидативный стресс, вызывающий эндотелиальные и структурные изменения. Курение в значительной степени способствует тромбогенезу и возникновению острых коронарных событий [57]. В последнее время на рынке стали появляться новые виды табачной продукции (такие как электронные сигареты, система IQOS), а также стали пристально изучаться такие виды курения табака, как, например, кальян. Их влияние на атеросклеротический процесс и возникновение ССЗ остается пока неясным, хотя этот вопрос требует пристального внимания в связи с широким распространением потребления новых видов табачных изделий [58]. Показано, что бездымные виды табака увеличивают риск развития рака ротовой полости, пищевода, поджелудочной железы. Более того, как показывают последние исследования, существуют гендерные различия влияния ФР ССЗ на развитие болезней. Так, например, женщины во всем мире курят меньше, но сигареты оказывают на них более пагубное влияние, особенно в сочетании с пероральными контрацептивными средствами [59, 60] (табл. 2).

Таблица 2. Результаты опроса GATS (Глобального опроса взрослого населения о потреблении табака), РФ, 2016 г., адаптировано из [60]

Показатель	Пол			Место проживания	
	Все взрослые (%)	Мужчины (%)	Женщины (%)	Городская местность (%)	Сельская местность (%)
Постоянные потребители табака	30,5	49,8	14,5	30,6	30,1
Постоянные курильщики табака	30,3	49,5	14,4	30,5	29,9
Постоянные курильщики сигарет	29,9	48,8	14,2	30,0	29,8
Постоянные курильщики промышленно произведенных сигарет	29,7	48,2	14,2	29,8	29,3
Среднее число сигарет, выкуриваемых в день (количество)	16,3	17,1	13,7	16,1	16,7
Средний возраст начала ежедневного курения (лет)	17,0	16,8	17,2	16,9	17,2
Бывшие ежедневные курильщики	25,1	24,1	27,9	26,1	22,0

Курение также является весьма весомым фактором, способствующим образованию различного вида опухолей. Основной канцерогенный механизм курения – повторяющиеся повреждения плоскоклеточного эпителия, которые перекрывают время, необходимое для регенерации. По мнению Американского онкологического общества, курение ответственно за 30% всех смертей от ОЗ [61]. Курение повышает риск развития и является причиной рака полости носа и околоносовой пазухи, глотки, полости рта, пищевода, легкого, печени, желудка, поджелудочной железы, почки, толстой кишки, мочевого пузыря, яичников, шейки матки.

Табак является источником ряда раздражающих веществ, канцерогенов, провоспалительных агентов и окислителей, которые стимулируют патологические сигнальные пути, участвующие в развитии как рака, связанного с курением, так и ССЗ. В модели in vitro обнаружено, что никотин может ингибировать апоптоз и увеличивать ангиогенез. В целом курение создает агрессивную среду, ослабляя эндотелий и увеличивая экспрессию молекул клеточной адгезии – все это вызывается снижением продукции эндотелий-зависимого NO. Между тем, известно также, что NO предотвращает агрегацию тромбоцитов и образование тромбов, и поэтому отсутствие NO закрепляет процесс образования бляшек и атеросклероз. Кроме того, у курильщиков повышена вязкость крови вследствие воздействия высоких уровней окиси углерода и карбоксигемоглобина. Это еще более усиливает риск атеротромбогенных заболеваний. В образцах крови курильщиков повышен уровень периферических лейкоцитов, СРБ и фибриногена по сравнению с некурящими. Другие системные провоспалительные цитокины также повышаются у курильщиков и включают ИЛ-6 и фактор некроза опухоли-α. У курильщиков также нарушается фибринолитическая активность. Исследования на коронарных артериях курящих показали относительно меньшие уровни тканевого активатора плазминогена (tPA) по сравнению с увеличением ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Этот дисбаланс – tPA/PAI-1 нарушает фибринолиз, способствуя тромбообразованию [62].

Неправильное питание

Неправильное питание является одним из основных ФР, влияющих на развитие ССЗ. Это влияние обусловлено несколькими промежуточными ФР, такими как масса тела, АД, липиды сыворотки. Гораздо более интересна взаимосвязь диетических привычек с развитием онкологических процессов. Она может быть обусловлена как известными канцерогенами, входящими в состав пищи (афлатоксинами, нитрозаминами и др.), так и пищевыми компонентами, влияющими на ожирение, АГ, гиперлипидемию и хронические воспалительные процессы. Существует несколько ассоциаций между питанием и раком, классифицированных как доказанные, вероятные или умеренной степени вероятности [63]. Считается, что существует причинно-следственная связь между следующими продуктами питания и типами рака: красного/обработанного мяса с колоректальным раком, афлатоксина с раком печени и мышьяка в питьевой воде и β-каротинов с риском рака легких [64]. Вероятному увеличению риска рака способствуют: соленая рыба Кантонского посола (Китай) – рака носоглотки, соленые продукты – рака желудка, диета с высоким содержанием углеводов – рака эндометрия, чай мате – рака пищевода, мышьяк в питьевой воде – рака кожи. Способствуют снижению риска рака следующие продукты: некрахмальные овощи – рака ротоглотки, гортани, пищевода и желудка; чеснок – колоректального рака; фрукты – рака ротоглотки, гортани, пищевода, легких и желудка; диеты с высоким содержанием кальция – колоректального рака. Более того, в мета-анализе, включающим 28 работ, в котором сравнивались 2 диетических паттерна – так называемая «западная» диета, содержащая большое количество обработанных продуктов, в том числе мясных, и «рациональная» диета, которая отличается до-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n910

статочным потреблением свежих овощей и фруктов, было показано, что риску колоректального рака в большей степени подвержены жители стран Северной и Южной Америки, придерживающиеся «западного» типа питания, в отличие от жителей других континентов [65].

В последнее время пристально изучаются общие биологические пути, связывающие диету, ССЗ и рак. Генетические мутации в пути метаболизма фолатов в сочетании с недостаточным потреблением фолатов с пищей связаны с повышенным риском развития как ССЗ, так и колоректального рака [66]. Предполагается, что аберрантное метилирование, связанное с дефицитом фолата, способствует развитию атеросклероза, поскольку это может модулировать экспрессию различных генов, участвующих в пролиферационной и миграционной способности гладкомышечных клеток коронарных сосудов. В быстро делящихся тканях, таких как эпителий желудочно-кишечного тракта, недостаточное поступление фолата ведет к недостаточной продукции тимидилата, что нарушает синтез ДНК и приводит к геномной нестабильности и последующему канцерогенезу. Конъюгированные линолевые кислоты, обнаруженные главным образом в продуктах питания, полученных от жвачных животных (например, говядина и молочные продукты), продемонстрировали многообещающие антиатеросклеротические и антиканцерогенные эффекты в экспериментальных моделях [67]. Однако рационы питания, в которых преобладали мясные продукты, были связаны с несколькими видами ОЗ, особенно колоректальным раком [68]. Повышенный риск рака может быть результатом хронического воспаления, связанного с большим потреблением пищевого жира, ведущим к усиленной продукции канцерогенных желчных кислот, и нескольких генотоксических веществ (например, нитрозаминов), которые могут воздействовать непосредственно на ДНК и вызывать точечные мутации, делеции и вставки [69], что также способствует повышенному риску ССЗ. Фактор активации тромбоцитов (PAF) является ведущим провоспалительным медиатором, вызывающим канцерогенез. PAF является неотъемлемой частью подавления иммунного ответа и продвижения метастазов и роста опухоли путем изменения локальных ангиогенных и цитокиновых сетей. Взаимодействия между PAF и его рецептором могут играть роль в прогрессировании рака пищеварительного тракта, кожи и гормон-зависимых раков [70]. Потребление полифенолов, найденных главным образом во фруктах, овощах и некоторых растениях, было связано с уменьшением как риска ССЗ, так и рака, предположительно из-за их влияния на некоторые метаболические агенты, включая митоген-активированные протеинкиназы, фосфатидилинозитола-3-киназы, реактивные виды кислорода и др. [71]. Интересно, что ни витамины, ни антиоксиданты не были связаны с уменьшением риска ССЗ или рака в рандомизированных контролируемых исследованиях, несмотря на положительные эффекты в исследованиях in vivo. Жирные кислоты омега-3, несмотря на положительные влияния на ССЗ, также не продемонстрировали убедительных доказательств в отношении уменьшения риска рака [72].

Алкоголь

Считается, что умеренное потребление алкоголя имеет кардиопротективный эффект и понижает риск смерти от всех причин, хотя мнения ученых по этой проблеме во всем мире расходятся [73]. Уступая курению и ожирению, чрезмерное потребление алкоголя является третьим ведущим ФР преждевременной смерти в США [74]. Среди всех случаев смерти в возрасте 15–54 лет, проанализированных ретроспективно в большом кооперативном исследовании, проводившемся в России, 52% были связаны с приемом алкогольных напитков [75]. Пагубное потребление алкоголя является одной из наиболее распространенных причин обратимой АГ, составляет около трети всех случаев неишемической дилатационной кардиомиопатии, является частой причиной фибрилляции предсердий и заметно повышает риск инсульта – как ишемического, так и геморрагического. Соотношение риска и пользы от употребления алкоголя выше у молодых людей, которые более склонны к чрезмерному и запойному характеру потребления и чаще имеют неблагоприятные последствия острой интоксикации (например, несчастные случаи, насилие и социальные проблемы). Чрезмерное употребление алкоголя приводит к увеличению сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин. Потенциальные кардиопротективные механизмы безопасных доз алкоголя включают: снижение воспаления, снижение агрегации тромбоцитов, снижение ишемии миокарда – реперфузии, влияние на факторы свертывания, эндотелиальную функцию, уровни холестерина липопротеинов высокой плотности, а также влияния на анти- и проапоптозные факторы. Доказаны причинно-следственные связи между алкоголем и раком ротоглотки, гортани, пищевода, печени, толстой кишки, а также пре- и посттменопаузальным раком груди. В то же время существует вероятность снижения риска рака почки [63]. Регулярное потребление ≈50 г алкоголя в день дает трехкратное повышение риска рака полости рта и глотки, двукратное – риска рака гортани и пищевода (плоскоклеточного), в 1,5 раза – риска рака молочной железы и в 1,4 раза – риска рака толстой кишки. При регулярном употребления 18 г алкоголя в день относительный риск для рака молочной железы остается значительно повышенным – в 1,13 раза. В большом мета-анализе также выявлено, что умеренное потребление алкоголя связано с риском развития рака ротоглотки, плоскоклеточного рака пищевода и рака молоч-

ной железы [76]. Связь рака с алкоголем включает в себя несколько биологических механизмов – полиморфизмы в генах, связанных с метаболизмом этанола, фолата, метионина и с восстановлением ДНК. Дополнительные механизмы могут включать действие ацетальдегида (основного метаболита алкоголя), повышение уровней эстрогенов. Кроме того, алкоголь действует как растворитель для канцерогенов табака, усиливает продукцию реактивных видов кислорода и азота [77].

Физическая активность

Недостаточная ФА – четвертый по значимости ФР смерти, вызывающий 6% от общего числа случаев смерти в мире [78].

Очевидны преимущества физически активных людей по сравнению с неактивными в отношении риска ССЗ. В многочисленных исследованиях продемонстрирована отрицательная корреляция ФА и ССЗ. Физическая нагрузка благоприятно влияет на другие доказанные ФР ССЗ, такие как АГ, ожирение, СД и гиперлипидемия. Дополнительные эффекты реализуются через состояние костей, аэробную способность, емкость сосудов и сосудистую стенку [79]. В последнее время накопилось достаточно эпидемиологических данных о влиянии ФА на снижение риска развития ОЗ, установлена положительная взаимосвязь между интенсивностью ФА и снижением риска развития рака ободочной кишки, молочной железы, тела матки, предстательной железы, показано, что повышенная ФА снижает риск рака на 60% [80]. За период с 1995 по 2011 год, то есть за время, эквивалентное только половине поколения, ФА в России снизилась на 18%. По прогнозам, к 2030 году дальнейшее снижение может составить 32%, что обусловит сокращение продолжительности жизни сегодняшних детей на 5 лет по сравнению с поколением их родителей [81].

По результатам отчетов World Cancer Research Fund International (AICR/WCRF), есть убедительные доказательства того, что ФА снижает риск колоректального рака, и есть вероятные доказательства того, что она уменьшает частоту развития постменопаузального рака молочной железы и эндометрия [63, 82]. Биологические механизмы влияния ФА на ССЗ и рак совпадают с теми, которые были описаны выше, но центральную роль, вероятнее всего, играет контроль веса. Сокращение жировой ткани с помощью физических упражнений снижает производство циркулирующих половых гормонов и метаболических стероидов, инсулина, лептина, маркеров воспаления, некоторые из которых являются потенциально канцерогенными. Кроме того, ФА повышает в плазме активность tPA и тем самым фибринолиз, снижает активность PAI-1, активность фибриногена, факторов свертывания VII и IX, фактора Виллебранда и уровень D-димера. Показано, что даже однократная тренировка в виде ходьбы усиливает эндогенный фибринолиз путем повышения активности tPA в плазме и снижения активности PAI-1. Известна стойкая взаимосвязь тренированности и концентрации СРБ. Высокая переносимость нагрузок коррелирует с низким уровнем СРБ. Данные получены в ходе поперечных исследований у здоровых людей. Благоприятное воздействие физических упражнений и тренированности показано для таких маркеров воспаления, как ИЛ-6, фактор некроза опухоли, миелопероксидаза, ассоциированная с липопротеином, фосфолипаза А2, матричная металлопротеиназа-9 и др. [83–85].

Заключение

Широкое пересечение ФР и путей профилактики двух основных групп заболеваний – ССЗ и ОЗ предполагает, что эти, казалось бы, разные патологические состояния, имеют некоторые общие механизмы возникновения. Хроническое воспаление может играть одну из центральных ролей, так как оно способствует возникновению обеих групп заболеваний и встречается в условиях ожирения, СД, АГ и дислипидемии. Дальнейшее понимание тонкого взаимодействия между ССЗ и злокачественными новообразованиями позволит создать общие эффективные диагностические и профилактические стратегии и безопасные подходы к лечению.

Конфликт интересов не заявлен.

Статья поступила 28.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. World Health Organization. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs. 2018. ISBN 978-92-4-156558-5
2. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492
3. Lee H, Cho J, Shin DW, Lee S-P, Hwang S-S, Oh J et al. Association of cardiovascular health screening with mortality, clinical outcomes, and health care cost: A nationwide cohort study. Preventive Medicine. 2015;70:19–25. DOI: 10.1016/j.ypmed.2014.11.007
4. Federal State Statistics Service. Death statistics according to Rosstat. Av. at: https://rosinfostat.ru/smertnost/. [Russian: Федеральная служба государственной статистики. Статистика смертности по данным Росстат. Доступно на: https://rosinfostat.ru/smertnost/]
5. Van Hemelrijck M, Folkvaljon Y, Adolfsson J, Akre O, Holmberg L, Garmo H et al. Causes of death in men with localized prostate cancer: a nationwide, population-based study. BJU International. 2016;117(3):507–14. DOI: 10.1111/bju.13059
6. Handy CE, Quispe R, Pinto X, Blaha MJ, Blumenthal RS, Michos ED et al. Synergistic Opportunities in the Interplay Between Cancer Screening and Cardiovascular Disease Risk Assessment: Together We

Are Stronger. Circulation. 2018;138(7):727–34. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035516
7. Coutinho AD, Makenbaeva D, Farrelly E, Landsman-Blumberg PB, Lenihan D. Elevated Cardiovascular Disease Risk in Patients With Chronic Myelogenous Leukemia Seen in Community-based Oncology Practices in the United States. Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia. 2017;17(10):676–83. DOI: 10.1016/j.clml.2017.06.011
8. Buddeke J, Bots ML, van Dis I, Liem A, Visseren FLJ, Vaartjes I. Trends in comorbidity in patients hospitalised for cardiovascular disease. International Journal of Cardiology. 2017;248:382–8. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.06.106
9. Al-Kindi SG, Oliveira GH. Prevalence of Preexisting Cardiovascular Disease in Patients With Different Types of Cancer. Mayo Clinic Proceedings. 2016;91(1):81–3. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.09.009
10. Bradshaw PT, Stevens J, Khankari N, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Cardiovascular Disease Mortality Among Breast Cancer Survivors: Epidemiology. 2016;27(1):6–13. DOI: 10.1097/EDE.0000000000000394
11. Haque R, Prout M, Geiger AM, Kamineni A, Thwin SS, Avila C et al. Comorbidities and cardiovascular disease risk in older breast cancer survivors. The American Journal of Managed Care. 2014;20(1):86–92. PMID: 24512167
12. Hasin T, Gerber Y, McNallan SM, Weston SA, Kushwaha SS, Nelson TJ et al. Patients With Heart Failure Have an Increased Risk of Incident Cancer. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(10):881–6. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.088
13. Boytsov S.A., Ipatov P.V., Kalinina A.M., Vergazova E.K., Tkacheva O.N., Gambaryan M.G. et al. Organization of medical examinations for certain groups of the adult population. Methodological recommendations for practical implementation of order of Ministry of health of Russian Federation of February 3, 2015 N 36an "on approval of the procedure for conducting medical examinations of certain groups of adult population". - M. 2015, - 111c. Approved by the chief specialist in preventive medicine of the Russian Ministry of health on March 23, 2015. Av. at: http://docs.cntd.ru/document/420265578. [Russian: Бойцов С.А., Ипатов П.В., Калинина А.М., Вергазова Э.К., Ткачева О.Н., Гамбарян М.Г. и др. Организация проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения. Методические рекомендации по практической реализации приказа Минздрава России от 3 февраля 2015 года №36АН «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения». – М. 2015, – 111с. Утверждены главным специалистом по профилактической медицине Минздрава России 23 марта 2015 года. Доступно на: http://docs.cntd.ru/document/420265578]
14. Zvolinskaia E.Yu., Kimitsidi M.G., Aleksandrov A.A. Analysis of the prevalence of cardiovascular risk factors in students. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2015;18(6):53–7. [Russian: Зволинская Е.Ю., Кимициди М.Г., Александров А.А. Анализ распространенности факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний у студентов. Профилактическая медицина. 2015;18(6):53-7]
15. Koene RJ, Prizment AE, Blaes A, Konety SH. Shared Risk Factors in Cardiovascular Disease and Cancer. Circulation. 2016;133(11):1104–14. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020406
16. Frayn K, Bernard S, Spalding K, Arner P. Adipocyte triglyceride turnover is independently associated with atherogenic dyslipidemia. Journal of the American Heart Association. 2012;1(6):e003467. DOI: 10.1161/JAHA.112.003467
17. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Johnson RJ. The Immunological Basis of Hypertension. American Journal of Hypertension. 2014;27(11):1327–37. DOI: 10.1093/ajh/hpu142
18. Golia E, Limongelli G, Natale F, Fimiani F, Maddaloni V, Pariggiano I et al. Inflammation and Cardiovascular Disease: From Pathogenesis to Therapeutic Target. Current Atherosclerosis Reports. 2014;16(9):435. DOI: 10.1007/s11883-014-0435-z
19. Yousuf O, Mohanty BD, Martin SS, Joshi PH, Blaha MJ, Nasir K et al. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Cardiovascular Disease. Journal of the American College of Cardiology. 2013;62(5):397–408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.016
20. Nishida Y, Kubota Y, Iso H, Tamakoshi A, the JACC Study Group. Self-Reported Eczema in Relation with Mortality from Cardiovascular Disease in Japanese: the Japan Collaborative Cohort Study. Journal of Atherosclerosis and Thrombosis. 2019;26(9):775–82. DOI: 10.5551/jat.46383
21. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C et al. Antiinflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. New England Journal of Medicine. 2017;377(12):1119–31. DOI: 10.1056/NEJMoa1707914
22. Ridker PM, MacFadyen JG, Thuren T, Everett BM, Libby P, Glynn RJ et al. Effect of interleukin-1β inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 2017;390(10105):1833–42. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32247-X
23. Kamp DW, Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer: the role of the mitochondria. Oncology (Williston Park, N.Y.). 2011;25(5):400–10, 413. PMID: 21710835
24. Choudhury AR, Singh KK. Mitochondrial determinants of cancer health disparities. Seminars in Cancer Biology. 2017;47:125–46. DOI: 10.1016/j.semcancer.2017.05.001
25. Birru Talabi M, Mackey RH, Kuller LH, Dorman JS, Deane KD, Robinson WH et al. Human Leukocyte Antigen Shared Epitope and Inflammation, Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality Among Postmenopausal Women in the Women's Health Initiative Rheumatoid Arthritis Study. American Journal of Epidemiology. 2017;186(2):245–54. DOI: 10.1093/aje/kwx087
26. Herrero Rivera D, Nieto-Guerrero Gómez JM, Cacicedo Fernández de Bobadilla J, Delgado D, Rivin del Campo E, Praena-Fernández JM et al. Cardiovascular disease and survival in non-small cell lung cancer: a multicenter prospective assessment. Clinical and Translational Oncology. 2019;21(9):1220–30. DOI: 10.1007/s12094-019-02047-5
27. Gendlin G.E., Ryazanceva E.E. Chronic heart failure and cancer risk: is there a relationship? Atmosphere. Cardiology news. 2013;4:21–4. [Russian: Гендлин Г.Е., Рязанцева Е. Е Хроническая сердечная недостаточность и риск онкологических заболеваний: существует ли взаимосвязь? Атмосфера. Новости кардиологии. 2013;4:21-4]
28. Thanan R, Oikawa S, Hiraku Y, Ohnishi S, Ma N, Pinlaor S et al. Oxidative Stress and Its Significant Roles in Neurodegenerative Diseases and Cancer. International Journal of Molecular Sciences. 2014;16(1):193–217. DOI: 10.3390/ijms16010193
29. Tan BL, Norhaizan ME, Liew W-P-P. Nutrients and Oxidative Stress: Friend or Foe? Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2018;2018:9719584. DOI: 10.1155/2018/9719584
30. Litwin SE. Cardiac Remodeling in Obesity. JACC: Cardiovascular Imaging. 2010;3(3):275–7. DOI: 10.1016/j.jcmg.2009.12.004
31. De Onis M, Lobstein T. Defining obesity risk status in the general childhood population: Which cut-offs should we use? International Journal of Pediatric Obesity. 2010;5(6):458–60. DOI: 10.3109/17477161003615583
32. Laskey R, McCarroll M, von Gruenigen V. Obesity-related endometrial cancer: an update on survivorship approaches to reducing cardiovascular death. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. 2016;123(2):293–8. DOI: 10.1111/1471-0528.13684
33. Dobbins M, Decorby K, Choi BCK. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. ISRN Preventive Medicine. 2013;2013:680536. DOI: 10.5402/2013/680536
34. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ et al. Body-Mass Index and Mortality among 1.46 Million White Adults. New England Journal of Medicine. 2010;363(23):2211–9. DOI: 10.1056/NEJMoa1000367
35. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A et al. Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). JNCI: Journal of the National Cancer Institute. 2006;98(13):920–31. DOI: 10.1093/jnci/djj246

36. Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen Receptors and Their Implications in Colorectal Carcinogenesis. Frontiers in Oncology. 2015;5:19. DOI: 10.3389/fonc.2015.00019
37. Ackerman SE, Blackburn OA, Marchildon F, Cohen P. Insights into the Link Between Obesity and Cancer. Current Obesity Reports. 2017;6(2):195–203. DOI: 10.1007/s13679-017-0263-x
38. Stefanou N, Papanikolaou V, Furukawa Y, Nakamura Y, Tsezou A. Leptin as a critical regulator of hepatocellular carcinoma development through modulation of human telomerase reverse transcriptase. BMC Cancer. 2010;10(1):442. DOI: 10.1186/1471-2407-10-442
39. Hou N, Luo J-D. Leptin and cardiovascular diseases: Leptin and cardiovascular diseases. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2011;38(12):905–13. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05619.x
40. Singh R, Devi S, Gollen R. Role of free radical in atherosclerosis, diabetes and dyslipidaemia: larger-than-life. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2015;31(2):113–26. DOI: 10.1002/dmrr.2558
41. Alman AC, Talton JW, Wadwa RP, Urbina EM, Dolan LM, Hamman RF et al. Inflammation, adiposity, and progression of arterial stiffness in adolescents with type 1 diabetes: The SEARCH CVD Study. Journal of Diabetes and its Complications. 2018;32(11):995–9. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2018.08.004
42. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, Ntzani EE, Ioannidis JPA. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. BMJ. 2015;350:g7607. DOI: 10.1136/bmj.g7607
43. Nagle CM, Crosbie EJ, Brand A, Obermair A, Oehler MK, Quinn M et al. The association between diabetes, comorbidities, body mass index and all-cause and cause-specific mortality among women with endometrial cancer. Gynecologic Oncology. 2018;150(1):99–105. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.04.006
44. Chen W, Wang S, Tian T, Bai J, Hu Z, Xu Y et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. European Journal of Human Genetics. 2009;17(12):1668–75. DOI: 10.1038/ejhg.2009.86
45. Reed MJ, Beranek PA, Ghilchik MW, James VH. Estrogen production and metabolism in normal postmenopausal women and postmenopausal women with breast or endometrial cancer. European Journal of Cancer & Clinical Oncology. 1986;22(11):1395–400. DOI: 10.1016/0277-5379(86)90151-3
46. Crandall CJ, Hovey KM, Andrews CA, Chlebowski RT, Stefanick ML, Lane DS et al. Breast cancer, endometrial cancer, and cardiovascular events in participants who used vaginal estrogen in the Women's Health Initiative Observational Study: Menopause. 2018;25(1):11–20. DOI: 10.1097/GME.0000000000000956
47. Jaroch J, Rzyczkowska B, Bociąga Z, Łoboz-Rudnicka M, Kruszyńska E, Rychard W et al. Arterial–atrial coupling in untreated hypertension. Blood Pressure. 2015;24(2):72–8. DOI: 10.3109/08037051.2014.986929
48. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, Hallmans G et al. Blood Pressure and Risk of Cancer Incidence and Mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. Hypertension. 2012;59(4):802–10. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258
49. Kang YS, Park YG, Kim BK, Han SY, Jee YH, Han KH et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. Journal of Molecular Endocrinology. 2006;36(2):377–88. DOI: 10.1677/jme.1.02033
50. Zhang P-Y, Xu X, Li X-C. Cardiovascular diseases: oxidative damage and antioxidant protection. European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2014;18(20):3091–6. PMID: 25392110
51. Radišauskas R, Kuzmickienė I, Milinavičienė E, Everatt R. Hypertension, serum lipids and cancer risk: A review of epidemiological evidence. Medicina. 2016;52(2):89–98. DOI: 10.1016/j.medici.2016.03.002
52. Lyu Z, Li N, Wang G, Feng X, Chen S, Su K et al. Independent and joint associations of blood lipids and lipoproteins with lung cancer risk in Chinese males: A prospective cohort study. International Journal of Cancer. 2019;144(12):2972–84. DOI: 10.1002/ijc.32051
53. His M, Dartois L, Fagherazzi G, Boutten A, Dupré T, Mesrine S et al. Associations between serum lipids and breast cancer incidence and survival in the E3N prospective cohort study. Cancer Causes & Control. 2017;28(1):77–88. DOI: 10.1007/s10552-016-0832-4
54. Waluga M, Zorniak M, Fichna J, Kukla M, Hartleb M. Pharmacological and dietary factors in prevention of colorectal cancer. Journal of Physiology and Pharmacology. 2018;69(3). DOI: 10.26402/jpp.2018.3.02
55. Warner M, Gustafsson J-A. On Estrogen, Cholesterol Metabolism, and Breast Cancer. New England Journal of Medicine. 2014;370(6):572–3. DOI: 10.1056/NEJMcibr1315176
56. Andreassen OA, Zuber V, Thompson WK, Schork AJ, Bettella F, the PRACTICAL Consortium et al. Shared common variants in prostate cancer and blood lipids. International Journal of Epidemiology. 2014;43(4):1205–14. DOI: 10.1093/ije/dyu090
57. Morris PB, Ference BA, Jahangir E, Feldman DN, Ryan JJ, Bahrami H et al. Cardiovascular Effects of Exposure to Cigarette Smoke and Electronic Cigarettes. Journal of the American College of Cardiology. 2015;66(12):1378–91. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.07.037
58. Conklin DJ, Schick S, Blaha MJ, Carll A, DeFilippis A, Ganz P et al. Cardiovascular injury induced by tobacco products: assessment of risk factors and biomarkers of harm. A Tobacco Centers of Regulatory Science compilation. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology. 2019;316(4):H801–27. DOI: 10.1152/ajpheart.00591.2018
59. Cifkova R, Pitha J, Krajcoviechova A, Kralikova E. Is the impact of conventional risk factors the same in men and women? Plea for a more gender-specific approach. International Journal of Cardiology. 2019;286:214–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.039
60. World Health Organisation. European Bureau. A global poll of adult population about tobacco consumption: Brief overview, 2016. Av. at: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf. [Russian: Всемирная Организация Здравоохранения. Европейское бюро. Глобальный опрос взрослого населения о потреблении табака: Краткий обзор, 2016 г. Доступно на: https://www.who.int/tobacco/surveillance/survey/gats/gats_2016-rus-executive-summary-Ru.pdf]
61. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D. The cancer atlas. 2nd edition. -Atlanta: American Cancer Society;2016. - 135 p. [Russian: Джемал А., Винеис П., Брей Ф., Торре Л., Форман Д. Атлас по онкологии. Издание второе. - Атланта: Американское онкологическое общество; 2014. – 135с.]. ISBN 978-1-60443-228-2
62. Kitami M, Ali MK. Tobacco, Metabolic and Inflammatory Pathways, and CVD Risk. Global Heart. 2012;7(2):121–8. DOI: 10.1016/j.gheart.2012.06.004
63. USDA. Scientific Report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee. Part D, Chapter 2. Dietary patterns, foods and nutrients, and health outcomes. Av. at: https://ods.od.nih.gov/pubs/2015_dgac_scientific_report.pdf. 2015.
64. Magalhães B, Peleteiro B, Lunet N. Dietary patterns and colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. European Journal of Cancer Prevention. 2012;21(1):15–23. DOI: 10.1097/CEJ.0b013e3283472241
65. Garcia-Larsen V, Morton V, Norat T, Moreira A, Potts JF, Reeves T et al. Dietary patterns derived from principal component analysis (PCA) and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Clinical Nutrition. 2019;73(3):366–86. DOI: 10.1038/s41430-018-0234-7
66. Stampfer M, Jahn JL. Partnerships for Promoting Prevention. Circulation. 2013;127(12):1267–9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001288
67. Wang T, Lee HG. Advances in Research on cis-9, trans-11 Conjugated Linoleic Acid: A Major Functional Conjugated Linoleic Acid Isomer. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2015;55(5):720–31. DOI: 10.1080/10408398.2012.674071
68. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. Nutrients. 2017;9(10):1063. DOI: 10.3390/nu9101063

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(9). DOI: 10.18087/cardio.2020.9.n910

69. Wood AD, Strachan AA, Thies F, Aucott LS, Reid DM, Hardcastle AC et al. Patterns of dietary intake and serum carotenoid and tocopherol status are associated with biomarkers of chronic low-grade systemic inflammation and cardiovascular risk. British Journal of Nutrition. 2014;112(8):1341–52. DOI: 10.1017/S0007114514001962
70. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. The Potential Role of Dietary Platelet-Activating Factor Inhibitors in Cancer Prevention and Treatment. Advances in Nutrition. 2019;10(1):148–64. DOI: 10.1093/advances/nmy090
71. Baena Ruiz R, Salinas Hernández P. Diet and cancer: Risk factors and epidemiological evidence. Maturitas. 2014;77(3):202–8. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.11.010
72. Salehi B, Martorell M, Arbiser J, Sureda A, Martins N, Maurya P et al. Antioxidants: Positive or Negative Actors? Biomolecules. 2018;8(4):124. DOI: 10.3390/biom8040124
73. Toma A, Paré G, Leong DP. Alcohol and Cardiovascular Disease: How Much is Too Much? Current Atherosclerosis Reports. 2017;19(3):13. DOI: 10.1007/s11883-017-0647-0
74. O'Keefe JH, Bhatti SK, Bajwa A, DiNicolantonio JJ, Lavie CJ. Alcohol and Cardiovascular Health: The Dose Makes the Poison… or the Remedy. Mayo Clinic Proceedings. 2014;89(3):382–93. DOI: 10.1016/j.mayocp.2013.11.005
75. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. Annals of Oncology. 2013;24(2):301–8. DOI: 10.1093/annonc/mds337
76. Zaridze D, Brennan P, Boreham J, Boroda A, Karpov R, Lazarev A et al. Alcohol and cause-specific mortality in Russia: a retrospective case–control study of 48 557 adult deaths. The Lancet. 2009;373(9682):2201–14. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61034-5
77. Matejcic M, Gunter MJ, Ferrari P. Alcohol metabolism and oesophageal cancer: a systematic review of the evidence. Carcinogenesis. 2017;38(9):859–72. DOI: 10.1093/carcin/bgx067
78. Che L, Li D. The Effects of Exercise on Cardiovascular Biomarkers: New Insights, Recent Data, and Applications. In: Exercise for Cardiovascular Disease Prevention and Treatment. Series Title: Advances in Experimental Medicine and Biology. [ISBN: 978-981-10-4306-2. DOI: 10.1007/978-981-10-4307-9_3]. Xiao J, editor -Singapore: Springer Singapore;2017.
79. Nakitanda A.O., Xuereb G., Armstrong T. The increasing burden of non communicable diseases and the role of physical activity. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014;17(1):12–7. [Russian: Nakitanda A.O., Xuereb G., Armstrong T. Растущее бремя неинфекционных заболеваний и роль физической активности. Профилактическая медицина. 2014;17(1):12-7]
80. Schmid D, Behrens G, Keimling M, Jochem C, Ricci C, Leitzmann M. A systematic review and meta-analysis of physical activity and endometrial cancer risk. European Journal of Epidemiology. 2015;30(5):397–412. DOI: 10.1007/s10654-015-0017-6
81. Zaridze D.G. Cancer prophylactics. Guidelines for doctors. -M.: IMA-Press;2009. - 224 p. [Russian: Заридзе Д.Г Профилактика рака. Руководство для врачей. - М.:ИМА-Пресс, 2009. - 224с]. ISBN 978-5-904356-05-7
82. MacCallum-Carter L. Solving the Physical Inactivity Epidemic. Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health. 2014;17(1):28–30. [Russian: MacCallum-Carter L. Как найти выход из эпидемии физической пассивности. Профилактическая медицина. 2014;17(1):28-30]
83. Eriksson M, Johnson O, Boman K, Hallmans G, Hellsten G, Nilsson TK et al. Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin. Thrombosis Research. 2008;122(5):701–8. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.01.010
84. Howard BJ, Hurtig-Wennlöf A, Olsson LA, Nilsson TK, Dunstan DW, Wennberg P. Self-Reported Sitting Time, Physical Activity and Fibrinolytic and Other Novel Cardio-Metabolic Biomarkers in Active Swedish Seniors. PLOS ONE. 2016;11(9):e0163409. DOI: 10.1371/journal.pone.0163409
85. Avan A, Tavakoly Sany SB, Ghayour-Mobarhan M, Rahimi HR, Tajfard M, Ferns G. Serum C-reactive protein in the prediction of cardiovascular diseases: Overview of the latest clinical studies and public health practice. Journal of Cellular Physiology. 2018;233(11):8508–25. DOI: 10.1002/jcp.26791