

Патофизиологические механизмы развития кахексии у больных раком поджелудочной железы

А.А. Зенкевич, П.Б. Зотов

Тюменский государственный медицинский университет

Pathophysiological mechanisms of cachexia in patients with pancreatic cancer

A. Zenkevich, P. Zotov

Tyumen State Medical University

© А.А. Зенкевич, П.Б. Зотов, 2025 г.

Резюме

Непреднамеренная потеря веса у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) широко распространена и способствует низкой терапевтической переносимости, снижению качества жизни и общей смертности. Потеря веса при РПЖ может быть вызвана анорексией, мальабсорбцией или кахексией, экзокринной или эндокринной недостаточностью поджелудочной железы или побочными эффектами хирургического и химиотерапевтического лечения. У 50–80% пациентов с данной нозологией по мере прогрессирования онкологического процесса наблюдается выраженное снижение веса, что является одной из самых тревожных и трудноизлечимых особенностей РПЖ. Кроме того, доступные варианты лечения кахексии в настоящее время ограничены, и отсутствует всестороннее понимание основных молекулярных путей, связанных с этим состоянием. Таким образом, данный обзор направлен на представление основных молекулярных механизмов, связанных с кахексией, и потенциальных терапевтических целей для разработки эффективных методов лечения этого состояния.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, потеря веса, кахексия, анорексия, мальабсорбция, си-

стемная воспалительная реакция, заместительная ферментная терапия

Summary

Unintentional weight loss in patients with pancreatic cancer is common and contributes to poor therapeutic tolerability, reduced quality of life and overall mortality. Weight loss in pancreatic adenocarcinoma may be due to anorexia, malabsorption or cachexia, exocrine or endocrine pancreatic insufficiency, or side effects of surgical and chemotherapeutic treatment. In 50–80% of patients with this nosology, there is a marked weight loss as the cancer progresses, which is one of the most alarming and difficult to treat features of pancreatic cancer. Furthermore, available treatment options for cachexia are currently limited and there is a lack of comprehensive understanding of the underlying molecular pathways associated with this condition. Thus, this review aims to provide the underlying molecular mechanisms associated with cachexia and potential therapeutic targets for the development of effective treatments for this condition.

Keywords: pancreatic cancer, weight loss, cachexia, anorexia, malabsorption, systemic inflammatory response, enzyme replacement therapy

Введение

Повышение качества жизни больных распространенным раком является важным условием паллиативного этапа наблюдения [1]. При этом среди первоочередных задач — максимальный контроль ведущих негативных и тягостных симптомов основного заболевания, таких как боль, нарушения питания, снижение способности к самообслуживанию и др. [2, 3].

Непреднамеренная потеря веса у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) широко распространена и способствует низкой терапевтической переносимости, снижению качества жизни и общей смертности. Потеря веса при РПЖ может быть вызвана анорексией, мальабсорбцией или кахексией, экзокринной или эндокринной недостаточностью поджелудочной железы или побочными эффектами хирургического и химиотерапевтического лечения. У 50–80% пациентов с данной нозологией по мере прогрессирования онкологического процесса наблюдается выраженное снижение веса, что является одной из самых тревожных и трудноизлечимых особенностей РПЖ. Кроме того, доступные варианты лечения кахексии в настоящее время ограничены, и отсутствует всестороннее понимание основных молекулярных путей, связанных с этим состоянием. Таким образом, данный обзор направлен на предоставление основных молекулярных механизмов, связанных с кахексией, и потенциальных терапевтических целей для разработки эффективных методов лечения этого состояния.

Цель исследования

Систематический обзор ретроспективных клинических исследований, изучающих патофизиологические механизмы в основе развития раковой кахексии, в свете потенциальных будущих терапевтических стратегий.

Материалы и методы исследования

Текстовые базы данных медицинских публикаций PubMed были использованы для определения предположительно подходящих исследований, касающихся этиологии, патофизиологии и молекулярных механизмов, лежащих в основе развития раковой кахексии, в которых были освещены рекомендации по оптимальной поддерживающей терапии, с целью улучшения оказания медицинской помощи пациентам и обеспечения стратегий для будущих клинических исследований.

Результаты

Кахексия — синдром, характеризуемый непроизвольной потерей веса, саркопенией, утомляемостью,

слабостью, потерей аппетита и ранним насыщением. Раковая кахексия является многофакторной и охватывает как физиологические, так и психологические этиологические факторы. Это касается примерно 50% всех больных раком и обусловлено снижением потребления пищи, а также специфическими изменениями в сложной гормональной сети, регулирующей метаболизм, что приводит к повышенному расходу энергии, избыточному катаболизму и воспалению [4]. Таким образом, кахексия существенно отличается от голодания, вызванного нехваткой энергии, поскольку ее нелегко устранить с помощью обеспечения питательными веществами, поэтому следует также учитывать патофизиологический фон [5, 6]. Кахексия связана с худшим прогнозом и, следовательно, отрицательно влияет на общую выживаемость. Примерно 20% всех случаев смерти от рака можно отнести к кахексии. Она значительно ухудшает качество жизни пациентов и в то же время усугубляет побочные эффекты химиотерапии.

Раковая кахексия состоит из трех последовательных клинических стадий: прекахексия, кахексия и рефрактерная кахексия. На прекахексической стадии у пациентов наблюдаются метаболические изменения, такие как потеря аппетита и нарушение метаболизма глюкозы до любой значительной непреднамеренной потери веса. Кахексия считается клинически рефрактерной, когда рак находится в претерминальной стадии или когда пациент не реагирует на противоопухолевую терапию. Для пациентов на этой стадии с ожидаемой продолжительностью жизни, не превышающей 3 мес, терапевтические вмешательства в большинстве случаев являются паллиативными [7, 8]. Кахексия — частый симптом рака поджелудочной железы, поскольку метаболизм опухоли является высокоэнергетическим и потребляющим питательные вещества, требуется более высокое потребление пищи для поддержания энергии и метаболических промежуточных продуктов, которые необходимы для устойчивости пролиферации и общего выживания [9].

Раковая кахексия характеризуется дисбалансом в равновесии между анаболическими и катаболическими процессами. Скелетные мышцы, которые служат существенным резервуаром белков, регулируются катаболическими процессами, способствующими расщеплению белков или препятствующими их синтезу, а также анаболическими механизмами, которые усиливают синтез белков [10]. Некоторые факторы могут нарушить равновесие гомеостаза скелетных мышц. К этим факторам относятся снижение уровня анаболических гормонов, избыточная потеря аминокислот, недостаточное потребление пищи и мышечная адинамия. Напротив, другие факторы могут усиливать катаболизм, такие как повышенный уровень цитокинов и окислительный стресс [11–15]. Нарушенный оборот

белка является общей характеристикой чрезмерной потери энергии, наблюдаемой при раковой кахексии, как у пациентов, так и у экспериментальных животных. Действительно, мышечный протеолиз активируется вместе с состоянием гипоанаболизма, которое изменяет митохондриальную функцию [16]. В контексте раковой кахексии аминокислоты захватываются опухолью и другими метаболически активными тканями, включая печень. Предыдущие исследования продемонстрировали гиперактивацию аутофагической системы, воспаление и увеличение активных форм кислорода (АФК) в мышцах животных с опухолями, а также у онкологических больных [17, 18]. Преоокислительные виды повреждают митохондрии, что приводит к дальнейшему производству АФК и стимулирует митофагию, влияя на количество митохондрий в мышцах. Поскольку митохондрии представляют собой основных производителей энергии, необходимой для сокращения, изменения их гомеостаза ухудшают функцию мышц [17, 18]. Параллельно антиокислительные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза, повышаются в мышцах животных с опухолями в попытке противодействовать окислительному повреждению, в то время как другие авторы сообщали о снижении регуляции тех же ферментов, что еще больше способствует окислительному стрессу [19].

В нескольких отчетах отмечена корреляция между воспалением и кахексией, при этом воспаление рассматривается как важный фактор потери веса среди онкологических больных [6, 20]. Воспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), вызывают активацию фактора транскрипции ядерного фактора к-легкой цепи усилителя активированных В-клеток (NF- κ B), что приводит к ингибированию синтеза регулятора миогенеза MyoD, который играет решающую роль в дифференцировке мышц [21]. Цитокины также участвуют в регуляции анорексигенных путей внутри гипоталамуса, что приводит к развитию анорексии, которая также может способствовать развитию кахексии [22]. Кроме того, повышенные концентрации возможных катаболических медиаторов, таких как кортизол, глюкагон и адреналин, а также окислительный стресс могут способствовать патофизиологии кахексии [11].

Несколько биомаркеров могут коррелировать с кахексией, включая факторы, вызывающие кахексию [23], провоспалительные цитокины [24, 25], липиды [26], продукты распада белков и жиров [27] и микроРНК [28, 29]. Например, Лернер и соавт. отметили обратную корреляцию между циркулирующими уровнями фактора роста/дифференцировки 15 (GDF-15) и активина А (ActA) и мышечной массой, что позволяет предположить, что эти биомаркеры могут быть перспективными ведущими индикаторами потери веса и кахексии [30,

31]. Следует отметить, что ни один из этих биомаркеров в настоящее время не одобрен в качестве стандартных диагностических инструментов для выявления раковой кахексии в клинической практике.

Молекулярные механизмы, вовлеченные в процесс кахексии, были в центре внимания исследований как средства разработки инновационных терапевтических подходов для остановки вызванного опухолью истощения жировой ткани и скелетных мышц [32, 33]. Кахексия подразумевает дисбаланс между синтезом и деградацией мышечного белка. Несколько медиаторов, которые способствуют этому явлению, включают трансформирующий фактор роста бета (TGF- β), TNF- α , интерлейкины и т.д. В частности, семейство белков TGF- β играет важную роль в раковой кахексии. С семейством TGF- β белки, такие как активины А и В, а также миостатин (MSTN), были исследованы больше всего в контексте кахексии. Эти белки являются мощными ингибиторами роста мышц, и многочисленные доклинические исследования продемонстрировали повышенные уровни этих факторов в моделях кахексических животных [34, 35]. Кахексия также включает взаимодействие между сигнальными путями, такими как инсулиноподобный фактор роста 1 (IGF-1) и MSTN [36, 37]. IGF-1 — это гормон, который играет решающую роль в стимулировании роста мышц, регулируя как анаболические, так и катаболические пути [38]. Образование участков связывания субстрата инсулинового рецептора (IRS) происходит при связывании IGF-1 с его рецептором, что приводит к активации и последующему аутофосфорилированию внутренней тирозинкиназы рецептора [39]. В другом связанном пути MSTN оказывает свое негативное влияние на регуляцию мышечной массы, индуцируя ActR1IB, который фосфорилирует SMAD2 и SMAD3, ингибируя белок Akt [40, 41]. Изменения в этих сигнальных путях транскрипционно активируют два ключевых фактора атрофии мышц, транскрипция генов *Atrogin-1* и *MuRF1* увеличивается при атрофии скелетных мышц, в то время как снижение экспрессии белка связано с гипертрофией сердца. В целом сигнализация IGF-1 более распространена, чем MSTN, тогда как избыточная продукция MSTN ингибирует IGF-1 [42, 43]. Следует отметить, что введение терапии IGF-1 способно противодействовать ингибирующему эффекту миостатина на Akt. Эти данные свидетельствуют о том, что фармакологическое применение IGF-1 может быть полезным в клинической практике.

Системное воспаление, вызванное цитокинами, такими как TNF- α , ИЛ-6 и IFN- γ , играет важную роль в иницировании и прогрессировании мышечной атрофии. Эти воспалительные медиаторы не только напрямую вызывают протеолиз, но и нарушают анаболично-катаболический баланс, сдвигая мышечный гомеостаз в сторону катаболизма [44]. В то же время метаболические

нарушения, характеризующиеся гиперметаболизмом и мобилизацией липидов, еще больше усугубляют мышечную депривацию основных питательных веществ, необходимых для обеспечения гомеостаза. Сама опухоль дополнительно секретирует специфические факторы, которые могут ускорить деградацию мышечного белка [45]. Тонкое понимание всех различных путей является обязательным для разработки целевых терапевтических стратегий.

Клиническое ведение кахексии имеет определенные ограничения и характеризуется крайней сложностью. Для профилактики и лечения раковой кахексии сочетают фармакотерапию и нутритивную поддержку, чтобы контролировать побочные эффекты лечения, симптомы заболевания и обеспечивать макронутриенты, необходимые пациенту для поддержания его пищевого статуса.

Роль прогестерона заключается в стимуляции аппетита через прямые и косвенные пути в ЦНС. Прогестагены, такие как мегестрола ацетат (МА) и кортикостероиды, используются в качестве орексигенных агентов [46]. Механизм их действия заключается в ингибировании цитокинов и восстановлении аппетита, что приводит к увеличению веса, как было показано в моделях экспериментальных животных и людей [47], но не всегда сопровождается соответствующими улучшениями качества жизни у людей. Кортикостероиды снижают активность простагландинов и подавляют провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 и ФНО- α . В то же время они оказывают положительное влияние на настроение и аппетит, но эти эффекты обычно кратковременны и длятся не более месяца. Следует также иметь в виду, что длительное применение кортикостероидов связано со значительными побочными эффектами, такими как остеопороз, миопатия, дисбаланс метаболизма глюкозы и повышенный риск инфекций [48]. Многочисленные исследования продемонстрировали, что ингибирование сигнального пути JAK2-STAT3 может облегчить раковую кахексию и атрофию скелетных мышц путем ингибирования воспалительной реакции [49]. Более того, сигнальный путь, зависящий от Jak2/Stat3, играет ключевую роль, поскольку его фармакологическое ингибирование с помощью AG490 сильно ослабляет прогрессирование кахексии в летальной модели трансгенных мышей с РПЖ. Руксолитиниб, другой ингибитор JAK2, в сочетании с капецитабином может улучшить выживаемость у пациентов с метастатическим РПЖ и глубоким системным воспалением [50]. TNF- α способствует липолизу и миопении. Препарат талидомид, который снижает выработку TNF- α и других провоспалительных цитокинов, показал свою эффективность в лечении раковой кахексии у пациентов с желудочно-кишечным трактом [51]. Тем не менее талидомид имеет существенные побочные эффекты, которые должны тщательно контролироваться и требуют тщательного анализа риска и поль-

зы. Леналидомид, производное талидомида, является иммуномодулирующим препаратом, и его основным эффектом является снижение воспалительных цитокинов. В рандомизированном контролируемом исследовании было показано, что талидомид в качестве лечения синдрома раковой кахексии стабилизирует мышечную массу [52]. С другой стороны, антитела против TNF- α , такие как инфликсимаб и этанерцепт, не показали никаких существенных улучшений у пациентов с кахексией, и его применение сопровождалось множеством побочных эффектов [53].

IL-6 воздействует на несколько типов тканей, таких как скелетные мышцы, печеночная ткань, кишечник и жировая ткань. Повышенные уровни IL-6 коррелируют с саркопенией, сильной усталостью и ускоренной потерей веса [54]. Моноклональные антитела против IL-6, такие как клазакизумаб, пролиферируют опухоли [55]. Наконец, фактор ингибирования лейкемии (LIF), секретируемый опухолью, способствует раковой кахексии за счет повышения уровня IL-6, это указывает, что блокирование LIF антителом или подавлением гена может облегчить симптомы кахексии.

Клинические испытания оценивали эффект молекул, нацеленных на активность цитокинов и миостатин (ингибитор роста мышц), но без отчета о существенном преимуществе на сегодняшний день. Таким образом, более новые варианты терапии с моноклональными антителами против воспалительных цитокинов, таких как IL-1 α , уже были набраны в клиническом исследовании фазы II/III [56]. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы является одним из основных факторов, способствующих недоеданию, связанному с аденокарциномой поджелудочной железы. Эндокринная недостаточность поджелудочной железы встречается в основном при резектабельных опухолях после хирургического вмешательства и у пациентов на поздних стадиях. Было показано, что заместительная ферментная терапия вызывает увеличение веса, ограничивает потерю веса, уменьшает диарею и стеаторею, а также улучшает симптомы боли в поджелудочной железе и вздутия живота/газов [57]. Наконец, некоторые данные подтверждают положительное влияние заместительной ферментной терапии на выживаемость у пациентов с неоперабельной опухолью [58].

Тем не менее лечение раковой кахексии на текущий момент остается сложной задачей. Принятие мультимодальных методов лечения, включая интеграцию фармакологических вмешательств в сочетании с коррекцией образа жизни и приверженностью к лечению, является наиболее многообещающим подходом для минимизирования мышечной атрофии, одновременно улучшая общее самочувствие и потенциально продлевая выживаемость онкологических пациентов.

Заключение

Раковая кахексия является многофакторным состоянием и широко распространена у пациентов с РПЖ. Опухолоиндуцированные нарушения метаболизма мышц и физиологический и функциональный дисбаланс поджелудочной железы являются одними из этиологических факторов мышечной атрофии, связанной с кахексией, и способствуют снижению прогноза пятилетней выживаемости у пациентов с РПЖ. Для эффективного лечения данной группы пациентов следует применять мультимодальный подход, направленный на подавление роста опухоли с помощью противоопухолевой терапии и улучшение качества

жизни пациентов. Раннее выявление признаков и лечение симптомов, которые могут оказать негативное влияние на пищевой статус, имеют первостепенное значение для выявления пациентов на начальных стадиях заболевания. Лечение воспалительного процесса, гормональную терапию, заместительную ферментную терапию и индивидуальную нутритивную поддержку можно объединить для максимально возможного эффекта. Необходимы дальнейшие исследования для предоставления надежных данных относительно безопасности и эффективности текущих или новых методов лечения раковой кахексии с целью предоставления эффективной терапии с минимально возможным риском для пациентов.

Список литературы

- Zotov P.B., Lyubov E.B., Skryabin E.G., Garagashcheva E.P. Качество жизни в клинической практике. Девиантология 2022; 6 (2): 48–56. [Zotov P.B., Lyubov E.B., Skryabin E.G., Garagashcheva E.P. Quality of life in clinical practice. Deviant Behavior (Russia) 2022; 6 (2): 48–56 (In Russ.)]. doi: 10.32878/devi.22-6-02(11)-48-56.
- Чайковская М.В., Кутергин А.В., Зырянова О.И., Чайковская И.И., Кузнецова Н.В. Медицинское сопровождение паллиативного пациента. Научный форум. Сибирь 2020; 6 (1): 67–70. [Chajkovskaya M.V., Kutergin A.V., Zy'ryanova O.I., Chajkovskaya I.I., Kuzneczoza N.V. Medical support for a palliative patient. Nauchny'j forum. Sibir' 2020; 6 (1): 67–70 (In Russ.)].
- Зенкевич А.А., Вельчева А.И., Гарагашева Е.П. Современные способы лечения болевого синдрома при раке поджелудочной железы. Академический журнал Западной Сибири 2023; 19 (1): 25–31. [Zenkevich A.A., Vel'cheva A.I., Garagashcheva E.P. Modern methods of treating pain syndrome in pancreatic cancer. Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri 2023; 19 (1): 25–31 (In Russ.)].
- Fearon K., Strasser F., Anker S.D. et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. Lancet Oncol. 2011; 12: 489–495.
- Myrianthefs P.M., Batistaki C. Cancer cachexia and immunomodulation. J. BUON. 2005; 10: 181–188.
- Argilés J.M., Stemmler B., López-Soriano F.J., Busquets S. Inter-tissue communication in cancer cachexia. Nat. Rev. Endocrinol. 2018; 15: 9–20.
- Van de Worp W.R.P.H., Theys J., González A.S. et al. A novel orthotopic mouse model replicates human lung cancer cachexia. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2023; 14: 1410–1423.
- Fearon K.C., Glass D.J., Guttridge D.C. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways. Cell Metab. 2012; 16: 153–166.
- Bruggeman A.R., Kamal A.H., LeBlanc T.W., Ma J.D., Baracos V.E., Roeland E.J. Cancer Cachexia: Beyond Weight Loss. J. Oncol. Pract. 2016; 12: 1163–1171.
- Hegde M., Daimary U.D., Girisa S., Kumar A., Kunnumakkara A.B. Tumor cell anabolism and host tissue catabolism-energetic inefficiency during cancer cachexia. Exp. Biol. Med. 2022; 247: 713–733.
- Couch M.E., Dittus K., Toth M.J., Willis M.S., Guttridge D.C., George J.R., Chang E.Y., Gourin C.G., Der-Torossian H. Cancer cachexia update in head and neck cancer: Pathophysiology and treatment. Head. Neck 2015; 37: 1057–1072.
- Burckart K., Beca S., Urban R.J., Sheffield-Moore M. Pathogenesis of muscle wasting in cancer cachexia: Targeted anabolic and anticatabolic therapies. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2010; 13: 410–416.
- Law M.L. Cancer cachexia: Pathophysiology and association with cancer-related pain. Front. Pain Res. 2022; 3: 971295.
- Suzuki H., Asakawa A., Amitani H., Nakamura N., Inui A. Cancer cachexia — Pathophysiology and management. J. Gastroenterol. 2013; 48: 574–594.
- Argilés J.M., Busquets S., Stemmler B., López-Soriano F.J. Cancer cachexia: Understanding the molecular basis. Nat. Rev. Cancer 2014; 14: 754–762.
- Beltrà M., Pin F., Ballarò R., Costelli P., Penna F. Mitochondrial Dysfunction in Cancer Cachexia: Impact on Muscle Health and Regeneration. Cells 2021; 10: 3150.
- Penna F., Baccino F.M., Costelli P. Coming back: Autophagy in cachexia. Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 2014; 17: 241–246.
- Ragni M., Fornelli C., Nisoli E., Penna F. Amino Acids in Cancer and Cachexia: An Integrated View. Cancers 2022; 14: 5691.
- Ballarò R., Beltrà M., De Lucia S., Pin F., Ranjbar K., Hulmi J.J., Costelli P., Penna F. Moderate exercise in mice improves cancer plus chemotherapy-induced muscle wasting and mitochondrial alterations. FASEB J. 2019; 33: 5482–5494.
- Baracos V.E., Martin L., Korc M., Guttridge D.C., Fearon K.C.H. Cancer-associated cachexia. Nat. Rev. Dis. Primers 2018; 4: 17105.
- Kim R., Kim J.W., Choi H., Oh J.E., Kim T.H., Go G.Y., Lee S.J., Bae G.U. Ginsenoside Rg5 promotes muscle regeneration via p38MAPK and Akt/mTOR signaling. J. Ginseng Res. 2023; 47: 726–734.
- Thomas D.R. Loss of skeletal muscle mass in aging: Examining the relationship of starvation, sarcopenia and cachexia. Clin. Nutr. 2007; 26: 389–399.
- Argilés J.M., López-Soriano F.J., Busquets S. Mediators of cachexia in cancer patients. Nutrition 2019; 66: 11–15.
- Talbert E.E., Lewis H.L., Farren M.R. et al. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) is associated with cachexia in treatment-naïve pancreatic cancer patients. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2018; 9: 358–368.
- Han J., Meng Q., Shen L., Wu G. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. Lipids Health Dis. 2018; 17: 14.
- Morigny P., Zuber J., Haid M. et al. High levels of modified ceramides are a defining feature of murine and human cancer cachexia. J. Cachexia Sarcopenia Muscle 2020; 11: 1459–1475.
- Nedergaard A., Dalgas U., Primdahl H. Collagen fragment biomarkers as serological biomarkers of lean body mass — A bio-

- marker pilot study from the DAHANCA25B cohort and matched controls. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2015; 6: 335–342.
28. Donzelli S., Farneti A., Marucci L. Non-coding RNAs as Putative Biomarkers of Cancer-Associated Cachexia. *Front. Cell Dev. Biol.* 2020; 8: 257.
 29. Cao Z., Zhao K., Jose I., Hoogenraad N.J., Osellame L.D. Biomarkers for Cancer Cachexia: A Mini Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 4501.
 30. Loumaye A., Thissen J.P. Biomarkers of cancer cachexia. *Clin. Biochem.* 2017; 50: 1281–1288.
 31. Lerner L., Gyuris J., Nicoletti R., Gifford J., Krieger B., Jatoi A. Growth differentiating factor-15 (GDF-15): A potential biomarker and therapeutic target for cancer-associated weight loss. *Oncol. Lett* 2016; 12: 4219–4223.
 32. Wang Y., Sun X., Yang Q., Guo C. Cucurbitacin IIb attenuates cancer cachexia induced skeletal muscle atrophy by regulating the IL-6/STAT3/FoxO signaling pathway. *Phytother. Res.* 2023; 37: 3380–3393.
 33. Shivnani P., Shekhawat S., Prajapati A. Cancer Cachexia and breast cancer stem cell signalling — A crosstalk of signalling molecules. *Cell. Signal* 2023; 110: 110847. doi: 10.1016/j.cell-sig.2023.110847.
 34. Bakopoulos D., Golenkina S., Dark C. Convergent Insulin and TGF- β signalling drives cancer cachexia by promoting aberrant fatbody ECM accumulation in a Drosophila tumour model. *EMBO Rep* 2023; 24: 57695.
 35. Fernandes L.G., Tobias G.C., Paixão A.O., Dourado P.M., Voltarelli V.A., Brum P.C. Exercise training delays cardiac remodeling in a mouse model of cancer cachexia. *Life Sci* 2020; 260: 118392.
 36. Cheng Q.Q., Mao S.L., Yang L.N., Chen L., Zhu J.Z., Liu X., Hou A.J., Zhang R.R. Fuzheng Xiaoi Decoction 1 ameliorated cancer cachexia-induced muscle atrophy via Akt-mTOR pathway. *J. Ethnopharmacol.* 2023: 303.
 37. Ahmad S.S., Ahmad K., Shaikh S., You H.J., Lee E.Y., Ali S., Lee E.J., Choi I. Molecular Mechanisms and Current Treatment Options for Cancer Cachexia. *Cancers* 2022; 14: 2107.
 38. Elkina Y., von Haehling S., Anker S.D., Springer J. The role of myostatin in muscle wasting: An overview. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2011; 2: 143–151.
 39. Costelli P., Muscaritoli M., Bossola M., Penna F., Reffo P., Bonetto A., Busquets S., Bonelli G., Lopez-Soriano F.J., Doglietto G.B. et al. IGF-1 is downregulated in experimental cancer cachexia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2006; 291: 674–683.
 40. Sartori R., Schirwis E., Blaauw B. et al. BMP signaling controls muscle mass. *Nat. Genet.* 2013; 45: 1309–1318.
 41. Martinez-Hackert E., Sundan A., Holien T. Receptor binding competition: A paradigm for regulating TGF- β family action. *Cytokine Growth Factor. Rev.* 2021; 57: 39–54.
 42. Trendelenburg A.U., Meyer A., Rohner D. Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009; 296: 1258–1270.
 43. Morissette M.R., Cook S.A., Buranasombati C., Rosenberg M.A., Rosenzweig A. Myostatin inhibits IGF-I-induced myotube hypertrophy through Akt. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2009; 297: 1124–1132.
 44. Yang W., Huang J., Wu H. Molecular mechanisms of cancer cachexia-induced muscle atrophy. *Mol. Med. Rep* 2020; 22: 4967–4980.
 45. Khan B., Gand L.V., Amrute-Nayak M., Nayak A. Emerging Mechanisms of Skeletal Muscle Homeostasis and Cachexia: The SUMO Perspective. *Cells* 2023; 12: 644.
 46. Garcia V.R., López-Briz E., Sanchis R.C., Perales J.L., Bort-Martí S. Megestrol acetate for treatment of anorexia-cachexia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013; 2017.
 47. Toledo M., Penna F., Oliva F. A multifactorial anti-cachectic approach for cancer cachexia in a rat model undergoing chemotherapy. *J. Cachexia. Sarcopenia Muscle* 2016; 7: 48–59.
 48. Hong D.S., Hui D., Bruera E. et al. MABp1, a first-in-class true human antibody targeting interleukin-1 α in refractory cancers: An open-label, phase 1 dose-escalation and expansion study. *Lancet. Oncol.* 2014; 15: 656–666.
 49. Guo D., Wang C., Wang Q., Qiao Z., Tang H. Pantoprazole blocks the JAK2/STAT3 pathway to alleviate skeletal muscle wasting in cancer cachexia by inhibiting inflammatory response. *Oncotarget* 2017; 8: 39640–39648.
 50. Hurwitz H.L., Uppal N., Wagner S.A. et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed. *J. Clin. Oncol.* 2015; 33: 4039–4047.
 51. Gullett N.P., Hebbard G., Ziegler T.R. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010; 91: 1143–1147.
 52. Monaco C., Nanchahal J., Taylor P., Feldmann M. Anti-TNF therapy: Past, present and future. *Int. Immunol.* 2015; 27: 55–62.
 53. Narsale A.A., Carson J.A. Role of interleukin-6 in cachexia: Therapeutic Implications. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 2014; 8: 321–327.
 54. Miura T., Mitsunaga S., Ikeda M., Shimizu S., Ohno I., Takahashi H., Furuse J., Inagaki M., Higashi S., Kato H. et al. Characterization of patients with advanced pancreatic cancer and high serum interleukin-6 levels. *Pancreas* 2015; 44: 756–763.
 55. Hirata H., Tetsumoto S., Kijima T., Kida H., Kumagai T., Takahashi R., Otani Y., Inoue K., Kuhara H., Shimada K. et al. Favorable responses to tocilizumab in two patients with cancer-related cachexia. *J. Pain Symptom Manag.* 2013; 46: 9–13.
 56. Solheim T.S., Laird B.J.A., Balstad T.R. et al. Cancer cachexia: Rationale for the MENAC (Multimodal-Exercise, Nutrition and Anti-inflammatory medication for Cachexia) trial. *BMJ Support. Palliat. Care* 2018; 8: 258–265.
 57. Landers A., Brown H., Strother M. The effectiveness of pancreatic enzyme replacement therapy for malabsorption in advanced pancreatic cancer, a pilot study. *Palliat. Care Soc. Pract.* 2019; 12: 431.
 58. Domínguez-Muñoz J.E., Nieto-García L., López-Díaz J., Lariño-Noia J., Abdulkader I., Iglesias-García J. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018; 18: 534.

Поступила в редакцию: 31.01.2025 г.

Сведения об авторе:

Зенкевич Алина Андреевна — врач-онколог, ассистент кафедры паллиативной медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: alinabelova1012@yandex.ru; ORCID 0000-0003-2500-9231; SPIN-код 6548-4285; AuthorID 1081214;

Зотов Павел Борисович — доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России; 625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54; e-mail: note72@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1826-486X; SPIN-код 5702-4899; Researcher ID: U-2807-2017.